

## 明 細 書

## ベンズアミド誘導体又はその塩

## 技術分野

本発明は、医薬、特にカプサイシン受容体VR 1 (Vanilloid Receptor 1) 活性化抑制剤として有用な、新規なベンズアミド誘導体又はその塩、及びその医薬に関する。

## 背景技術

唐辛子の主成分であるカプサイシンは刺激物質であり、一次求心性感覚神経（主としてC線維）に存在するカプサイシン受容体VR 1 を活性化することにより痛みを惹起する。VR 1 はクローニングされ [Nature 389: 816-824 (1997)]、 $Ca^{2+}$  透過性の高い非選択的陽イオンチャネルであることが明らかとなった。VR 1 はカプサイシンのみならず、熱刺激や酸（プロトン）刺激によっても活性化される。また、ATPやブラジキニンのような炎症関連物質が代謝型受容体に作用し、ホスホリパーゼC (PLC) 活性化・プロテインキナーゼC (PKC) 活性化を介して、VR 1 活性を制御していることも明らかとなった。さらに、VR 1 欠損マウスではカプサイシンによる痛み反応が消失しているだけでなく、炎症時の痛覚過敏が減弱していることが知られている [Nature 405: 183-187 (2000)]。これらのことからVR 1 は様々な病態時の痛みに関与していると考えられている。

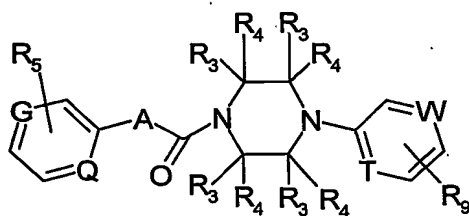
カプサイシンはVR 1 を活性化することにより痛みを惹起するが、持続的な活性化により求心性神経を脱感作し、以後の活性化を抑制することで、逆に鎮痛作用を示すことが知られている。実際、帯状疱疹後神経痛や糖尿病性神経障害痛のような神経因性疼痛や、リウマチ性関節痛などの炎症性疼痛治療に、カプサイシンクリームが用いられている。また、脊髄損傷患者等で認められる膀胱機能障害が、カプサイシンや類縁物質であるレジニフェラトキシシン (RTX) の膀胱内注入によって軽減するのは、鎮痛作用と同様に求心性神経の脱感作に基づくものと考えられている。

VR 1 作動薬による脱感作のみならず、VR 1 拮抗薬もまた鎮痛作用を示す。古くから知られているVR 1 拮抗薬のカプサゼピンは、動物モデルにおいて神経因性疼痛や炎症性疼痛に有効性を示すことが知られている [J. Pharmacol. Exp. Ther.

304: 56-62 (2003)]. VR 1 の内因性リガンドは明らかではないが、候補物質が複数報告されており、拮抗薬はこれらの物質に拮抗することにより VR 1 活性化を抑制し、鎮痛作用を示すものと考えられる。このように VR 1 の活性化を抑制することは、鎮痛のみならず、VR 1 の活性化に関連する症状や病気の予防、または治療に結びつくことが期待されている。

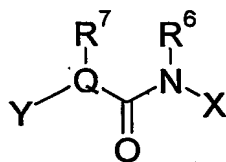
従って、VR 1 活性化抑制作用を有する化合物は、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患に有用であると考えられている。

近年、VR 1 活性化抑制作用を有する化合物の研究が進められている。例えば、国際公開第 02/08221 号パンフレット（特許文献 1）には、下記一般式で示されるピペラジン誘導体等が、カプサイシン受容体レセプターのリガンドとして、慢性及び急性疼痛、乾癬、尿失禁等の治療に用いられ得ることが記載されている。



（式中、G、Q、T及びWは、同一又は異なって、N、CH又はCR<sub>5</sub>を、Aは存在しないか、O又はS等を、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、シアノ等を、R<sub>5</sub>はシアノ、ヒドロキシ、アミノ等を、R<sub>9</sub>はハロゲン原子、シアノ、ニトロ等を表す。なお、式中の記号の詳細は特許文献 1 参照。）

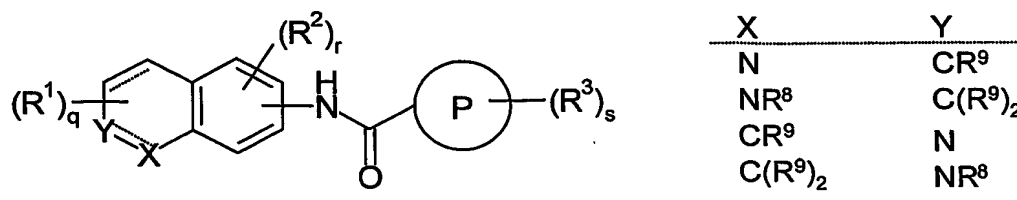
また、国際公開第 03/014064 号パンフレット（特許文献 2）には、下記一般式で示されるアミン誘導体が、VR 1 のアンタゴニストとして、尿失禁、過活動膀胱、慢性疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛等の治療に用いられ得ることが記載されている。



（式中、QはCH又はNを、Yは置換ナフタレンを、R<sup>6</sup>は水素原子又はメチルを、R<sup>7</sup>は水素原子又はメチルを、Xは置換ベンゼン、置換ナフタレン等を表す。なお、

式中の記号の詳細は公報参照。)

また、国際公開第03/068749号パンフレット（特許文献3）には、下記一般式で示されるアミド誘導体等が、VR1のアンタゴニストとして、各種疼痛等の治療及び予防に用いられ得ることが記載されている。



(式中、X及びYは上記表の組合せを、Pはフェニル又はヘテロアリール等を、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ又はNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>等を、R<sup>3</sup>はR<sup>2</sup>で置換されていてもよいアルキル、アルコキシ又はフェニル等を、q、r及びsは各々0～3を、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子、アルキル又はR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になって窒素原子を含んで形成するヘテロ環を表す。なお、式中の記号の詳細は公報参照。)

当該出願には、P及びR<sup>3</sup>の組合せがビフェニルである化合物が開示されているが、当該ビフェニル環に更なる置換基R<sup>3</sup>を有する化合物については、それらの置換基はいずれも低級アルキル基、ハロゲン、或いは置換アルコキシ基等の低分子量のものである。

一方、ビフェニルカルボキサミドのアミド窒素原子上にキノリン或いはテトラヒドロキノリン等の含窒素ヘテロ環を有する化合物が報告されている。例えば、国際公開第01/21577号パンフレット（特許文献4）及び国際公開第03/035624号パンフレット（特許文献5）には、各々MCH受容体拮抗に基づく抗肥満作用を有するテトラヒドロキノリン誘導体及びキノリン誘導体が記載されている。また、国際公開第98/41508号パンフレット（特許文献6）及び国際公開第97/48683号パンフレット（特許文献7）には、各々抗痙攣作用を有するテトラヒドロイソキノリン誘導体が記載されている。しかし、いずれの化合物も、ビフェニル環上に置換基を持たないか、或いは低分子量の置換基であるものに限定されており、更に、VR1受容体の活性化抑制作用については開示も示唆もない。

上述の通り、カプサイシン受容体VR1活性化抑制剤は炎症性疼痛、神経因性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛、群発頭痛、過活動膀胱を始めとする膀胱疾患等

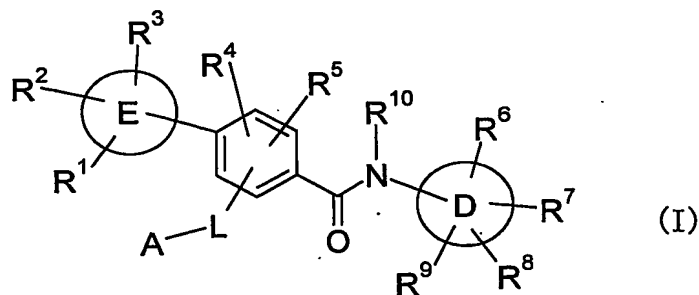
の治療剤として期待できる。上記の公知化合物とは化学構造が異なり、更に優れた効果を有する、カプサイシン受容体VR1活性化抑制剤の創製が切望されている。

### 発明の開示

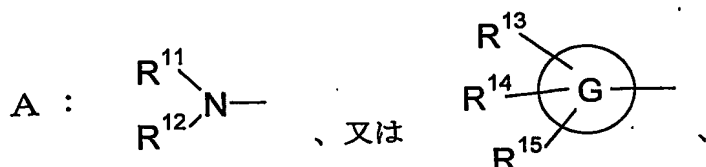
本発明者等は、カプサイシン受容体VR1受容体活性化抑制作用を有する化合物につき鋭意検討を行った結果、ベンゼン環がアミド結合を介してD環（単環若しくは2環系炭化水素環、又は単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、そして当該ベンゼン環が直接E環（単環若しくは2環系炭化水素環、又は単環若しくは2環系ヘテロ芳香環）と結合し、更に当該ベンゼン環がL（低級アルキレン）を介してA（アミノ部分、単環若しくは2環系ヘテロ環）と結合することを特徴とする、下記一般式（I）で示される化合物が、優れたVR1受容体活性化抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。即ち本発明は、下記一般式（I）で示される化合物及びその塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。

なお、本発明にはDで表される環基としてキノリン、テトラヒドロイソキノリン等の含窒素2環系ヘテロ環であるものが含まれるが、当該化合物はベンゼン環がL（低級アルキレン）を介してA（アミノ部分、単環若しくは2環系ヘテロ環）と結合する点において、特許文献3に記載された具体的開示化合物とは化学的構造を異にするものである。

〔1〕 下記一般式（I）で示されるベンズアミド誘導体又はその塩。



（上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。）



L : 低級アルキレン、

D環、及びE環 : 同一又は異なつて、単環若しくは2環系炭化水素環、又はN、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数5~12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環 : N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1~4個含有する環員数4~12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

R<sup>1</sup>~R<sup>9</sup> : 同一又は異なつて、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CN、-COOH、-C(=O)-O-低級アルキル、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH-低級アルキル、-C(=O)-低級アルキル、-NO<sub>2</sub>又は含窒素飽和ヘテロ環、

R<sup>10</sup> : 水素原子、又は低級アルキル、

R<sup>11</sup>~R<sup>15</sup> : 同一又は異なつて、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、=O、-C(=O)H、-C(=O)-低級アルキル、-COOH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)-アリール、-C(=O)-NH-アリール、-NH-C(=O)-低級アルキル、-NH-C(=O)-アリール、-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-N(低級アルキル)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-SO<sub>2</sub>-アリール、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-C(=O)-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-S-低級アルキル、-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級ア

ルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-O-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、

ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。以下同様。)

〔2〕前記式(I)中のD、E、 $R^1 \sim R^9$ 及び $R^{11} \sim R^{15}$ で表される記号が以下の意味を有する前記〔1〕に記載の化合物。

D環、及びE環：同一又は異なって、ベンゼン環、ナフタレン環、又はN、S、及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数5～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

$R^1 \sim R^9$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-SH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキル-NH-低級アルキル、-O-低級アルキル-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、=O、-NH<sub>2</sub>、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-CN、-COOH、-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-C(=O)-NH-低級アルキル、-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、又は-NH-C(=O)-低級アルキル、

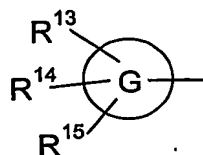
$R^{11} \sim R^{15}$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、=O、-C(=O)H、-C(=O)-低級ア

ルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -低級アルキル、 $-\text{N}$  (低級アルキル)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$  (低級アルキル)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})$ -アリール、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -アリール、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -低級アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -低級アリール、 $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -低級アルキル、 $-\text{N}$  (低級アルキル)- $\text{SO}_2$ -低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -低級アルキル、-低級アルキレン- $\text{O}$ -低級アルキル、-低級アルキレン- $\text{NH}$ -低級アルキル、-低級アルキレン- $\text{N}$  (低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、及び $\text{O}$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環、-低級アルキレン-( $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、及び $\text{O}$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、 $-\text{C}(=\text{O})$ -( $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、及び $\text{O}$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン- $\text{N}$  (低級アルキル)-( $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、及び $\text{O}$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -( $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 、及び $\text{O}$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)。

本発明の好ましい態様としては下記〔3〕記載の化合物、より好ましい態様としては下記〔4〕～〔9〕記載の化合物、特に好ましい態様としては下記〔10〕記載の化合物である。

〔3〕前記式 (I) 中のEで表される環がベンゼン又はチオフェン環、より好ましくはベンゼン環である前記〔1〕に記載の化合物。

〔4〕前記式 (I) 中のAで表される基が下記式である前記〔3〕に記載の化合物。



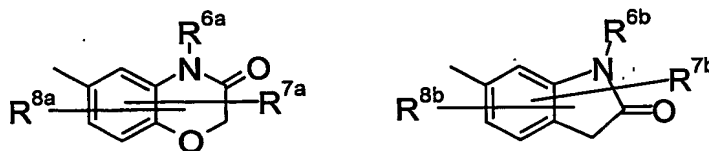
〔4a〕より好ましくは、前記式 (I) 中のGで表される環が含窒素飽和ヘテロ環、より好ましくはテトラヒドロピリジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、アゼパン及び

1, 4-オキサゼパンから選択される環であって、環窒素原子がLと結合する前記〔4〕に記載の化合物。

〔4b〕より好ましくは、前記式（I）中のGで表される環がモルホリン、ピペリジン及びピロリジンから選択される環であって、環窒素原子がLと結合する前記〔4〕に記載の化合物。

〔4c〕より好ましくは、前記式（I）中のDで表される環がベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾオキサジン、ジヒドロキノリン及びジヒドロイソキノリンから選択される環である前記〔4〕に記載の化合物。

〔4d〕より好ましくは、前記式（I）中のDで表される環とそれに結合するR<sup>6</sup>～R<sup>9</sup>で表される基が一緒になって下記式、



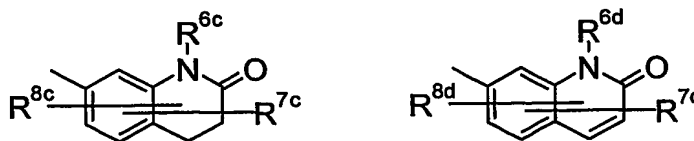
（上記式中の記号は、以下の意味を有する。

R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>7b</sup>及びR<sup>8b</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。）

から選択される基である前記〔4〕記載の化合物、更に好ましくは前記〔4a〕に記載の化合物、より更に好ましくは前記〔4b〕記載の化合物。

又は、前記式（I）中のDで表される環とそれに結合するR<sup>6</sup>～R<sup>9</sup>で表される基が一緒になって下記式、



（上記式中の記号は、以下の意味を有する。

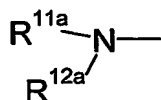
R<sup>6c</sup>及びR<sup>6d</sup>：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

$R^{7c}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{7d}$ 及び $R^{8d}$ ：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

から選択される基である前記〔4〕記載の化合物、更に好ましくは前記〔4a〕に記載の化合物、より更に好ましくは前記〔4b〕記載の化合物。

〔4e〕前記式（I）中の $R^{13} \sim R^{15}$ で表される基の内、少なくとも一つが、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、 $-C(=O)-O$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン $-O$ -低級アルキル、アリール、 $-(N, S$ 及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、 $-$ 低級アルキレン $-$ （ $N, S$ 及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環）であり、他が水素原子である前記〔4〕に記載の化合物。より好ましくは、 $R^{13} \sim R^{15}$ で表される記号の一つが、低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-N$ -（低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-(N, S$ 及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環）又は $-$ 低級アルキレン $-$ （ $N, S$ 及び $O$ からなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環）であり、他が水素原子である前記〔4〕に記載の化合物。

〔5〕前記式（I）中のAで表される基が下記式である前記〔3〕に記載の化合物。



（上記式中の記号は、以下の意味を有する。

$R^{11a}$ 及び $R^{12a}$ ：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -低級アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)-NH$ -アリール、 $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、 $-NH-C(=O)$ -アリール、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-N$ （低級ア

ルキル)-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-SO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-SO<sub>2</sub>-アリール、-C(=O)-O-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-低級アルキレン-C(=O)-OH、-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-S-低級アルキル、-低級アルキレン-O-C(=O)-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-O-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、

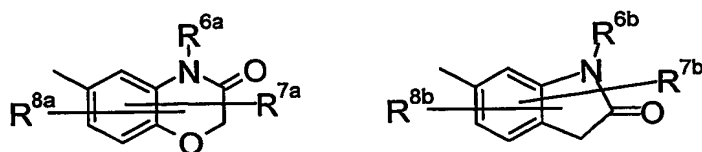
ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。)

[5a] より好ましくは、R<sup>11a</sup>が低級アルキルであり、R<sup>12a</sup>が-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-S-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)及び-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種

又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)から選択される基である前記〔5〕に記載の化合物。

〔5b〕より好ましくは、前記式(I)中のDで表される環がベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾキサジン、ジヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリンから選択される環である前記〔5〕に記載の化合物。

〔5c〕より好ましくは、前記式(I)中のDで表される環とそれに結合するR<sup>6</sup>～R<sup>9</sup>で表される基が一緒になって下記式、



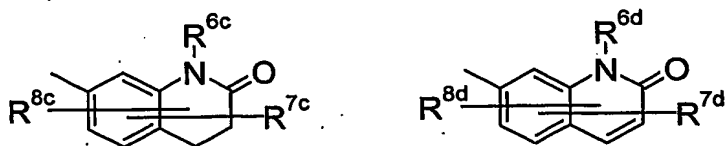
(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

R<sup>6a</sup>及びR<sup>6b</sup>：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>7b</sup>及びR<sup>8b</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

から選択される基である前記〔5〕に記載の化合物、更に好ましくは前記〔5a〕に記載の化合物。

又は、前記式(I)中のDで表される環とそれに結合するR<sup>6</sup>～R<sup>9</sup>で表される基が一緒になって下記式、



(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

R<sup>6c</sup>及びR<sup>6d</sup>：同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

R<sup>7c</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>7d</sup>及びR<sup>8d</sup>：同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

から選択される基である前記〔5〕に記載の化合物、更に好ましくは前記

〔5b〕に記載の化合物。

〔6〕前記式（I）中の $R^1 \sim R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>又は $-O$ -低級アルキルである前記〔1〕に記載の化合物。

〔7〕前記式（I）中の $R^6 \sim R^9$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $=O$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>、 $-CN$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-C(=O)$ -低級アルキル、 $-NO_2$ 又は含窒素飽和ヘテロ環、より好ましくは、水素原子、ハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルキル、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-N$ （低級アルキル）<sub>2</sub>又は $-SO_2-NH_2$ である前記〔1〕に記載の化合物。更に好ましくは、 $R^6 \sim R^8$ が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキルであり、 $R^9$ が $=O$ である前記〔1〕に記載の化合物。

〔8〕前記式（I）中の $R^{10}$ が水素原子である前記〔1〕に記載の化合物。

〔9〕前記式（I）中の $L$ で表される基がメチレン又はエチレン、より好ましくはメチレンである前記〔1〕に記載の化合物。

〔10〕前記式（I）で示されるベンズアミド誘導体が、*N*-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-[[シクロヘキシル(イソプロピル)アミノ]メチル}ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(3, 3-ジメチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-[[エチル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-*N*-(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-[[エチル(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)アミノ]メチル}

ル}-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド、2-[[エチル(テトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル)アミノ]メチル]-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-[[イソブチル(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]メチル]-N-(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、N, N-ジエチル-4-[(4-[(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アミノ]カルボニル)ビフェニル-2-イル)メチル]モルホリン-3-カルボキサミド、及び2-[(4-メチル-1, 3'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-N-(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミドからなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物である前記〔1〕に記載の化合物及びその塩。

また、本発明は、前記式（I）で示されるベンズアミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物に関する。好ましくは、VR1活性化抑制剤である前記医薬組成物であり、より好ましくは疼痛の予防又は治療剤である前記医薬組成物である。

また、別の態様としては、疼痛の予防又は治療剤製造のための〔1〕～〔10〕記載の一般式（I）で示されるベンズアミド誘導体又はその塩の使用であり、

〔1〕～〔10〕記載の一般式（I）で示されるベンズアミド誘導体又はその塩の有効量を、哺乳動物に投与することからなる疼痛の予防又は治療法である。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「VR1活性化抑制剤」とは、VR1受容体と結合する化合物であって、内在性リガンドに拮抗することによりVR1活性化を抑制する化合物（VR1拮抗剤）、並びにVR1受容体の持続的な活性化により、当該受容体が存在する神経を脱感作し、以後の活性化を抑制する化合物（VR1作動剤）の総称である。

「VR1活性化抑制剤」として好ましくは、VR1拮抗剤である。

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数が1～6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル」とし

ては、好ましくは炭素数1～5のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1, 2-ジメチルプロピルが特に好ましい。「低級アルキレン」としては、好ましくはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等の直鎖状のアルキレン、及びメチルメチレン等の分枝状のアルキレンである。メチレン、エチレンが特に好ましい。

「ハロゲン原子」はフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素原子が挙げられる。特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。「ハロゲン置換低級アルキル」は、上述した低級アルキルに、同一又は異なった1～3個のハロゲン原子が置換されたものを意味する。特にトリフルオロメチルが好ましい。

「単環若しくは2環系炭化水素環」としては、ベンゼン、ナフタレン、環員数3～8のシクロアルキル環、環員数4～8のシクロアルケニル環、及びシクロアルキル環若しくはシクロアルケニルとベンゼンが縮合した飽和炭化水素環縮合アリール環が挙げられる。好ましくはベンゼン、ナフタレン、インダン及びテトラヒドロナフタレンである。

「アリール」としては、好ましくは炭素数が6～14個のアリールであり、更に好ましくはフェニル及びナフチルである。

「シクロアルキル」としては、好ましくは架橋を有していてもよい炭素数3～10個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びアダマンチル基である。

「含窒素飽和ヘテロ環」としては、1つのN原子を含み、更にN、S及びOからなるヘテロ原子を1つ含んでいてもよい5～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環であり、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、ジアゼパン、モルホリン、チオモルホリン及びテトラヒドロピリジン環である。

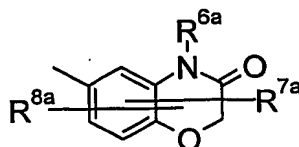
「N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数5～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環」としては、N、S及びOから選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～6員単環ヘテロ芳香環、並びにこれらがベンゼン環若しくは5～6員単環ヘテロ芳香環と縮合した2環系ヘテロアリール基であり、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。また、環原子にN原子若しくはS原子を含む場合は、オキシド又はジオキシドを形成してもよい。ここに5～6員単環ヘテロ芳香環としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、

ピリダジン、トリアジン、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イソキサゾール、チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾール環が好ましく、2環系ヘテロ環としてはベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾキサジアゾール、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、インドール、インダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾチオフェン-1, 1-ジオキシド、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール、ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール、1, 3-ベンゾジオキソール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾキサジン、テトラヒドロベンゾキサゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロナフトピリジン、テトラヒドロキノキサリン、クロマン、ジヒドロベンゾジオキシン、3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン、ジヒドロベンゾチアゾール、3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン、イソクロマン、インドリン及びプテリジン環が好ましい。更に好ましくは、ピリジン、ベンゾチアゾール、ベンゾキサゾール、キノリン、イソキノリン、ジヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチオフェン、3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン、3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾチアジン及びジヒドロ-1, 3-ベンゾキサゾール環である。

「N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環」としては、上述した単環若しくは2環系ヘテロ芳香環に加えて、4～8員飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環、及びこれらがシクロアルキル環、シクロアルケニル環又は飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環と縮合した2環系ヘテロ環である。好ましくは、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、キヌクリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、アゼパン、アゾカン、1, 4-オキサゼパン、アゼチジン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、イミダゾリン等の飽和若しくは一部不飽和の単環ヘテロ環、及びデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等の飽和若しくは一部不飽和の2環系ヘテロ環で

ある。より好ましくは、含窒素飽和ヘテロ環、更に好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリン環である。

本明細書において、置換基を下記式における $R^{7a}$ または $R^{8a}$ のように記載する場合、当該置換基は左右いずれの環の炭素原子に結合していてもよいことを示す。



また、本発明の化合物には、置換基の種類によっては幾何異性体、互変異性体、及び光学異性体などが存在する場合があるが、本発明はこれら異性体の混合物や単離されたものを包含する。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明には、本発明化合物の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形の化合物等も含まれる。

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式(I)で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグも含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されている基が挙げられる。

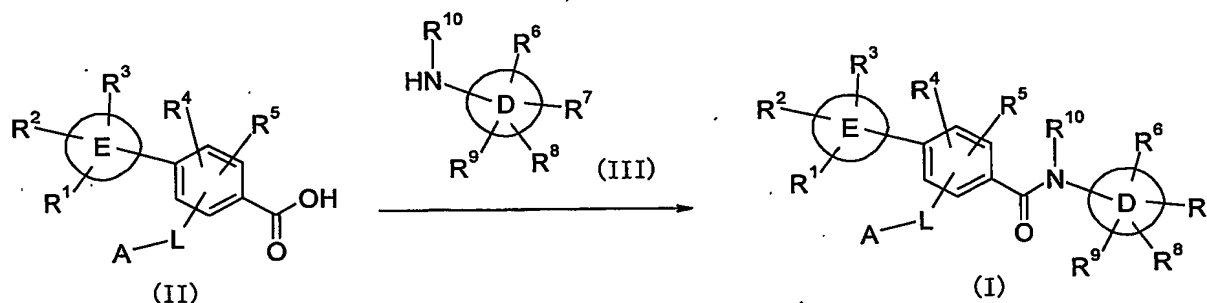
#### (製造法)

以下に本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

なお、以下の製造方法において、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保

保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 第3版 (T. W. Green及びP. G. M. Wuts著、JOHN WILLY & SONS, INC. 発行) に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。保護基の導入及び脱保護は当該参考書記載の方法を適時適用できる。

(第一製法)



第一製法は、化合物(II)と化合物(III)を用いてカルボン酸とアミンの縮合反応により化合物(I)を合成する反応である。

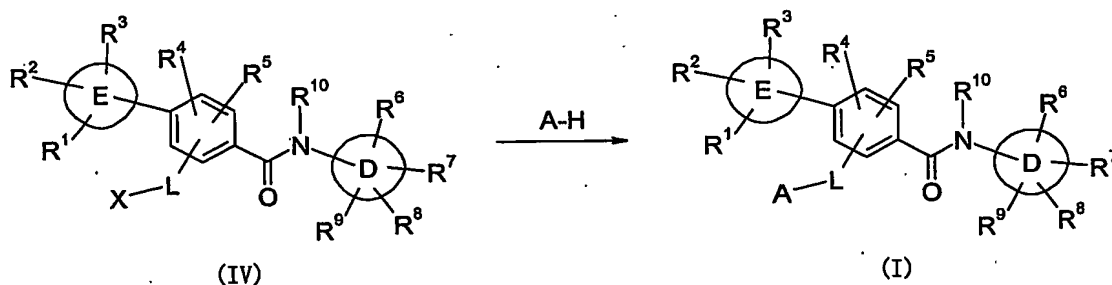
本反応は化合物(II)とアミン誘導体(III)とを等量或いは一方を過剰量用いて、縮合剤の存在下、常法に従って行えばよい。縮合剤としては、例えば*N,N*-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(*N,N*-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-*N,N,N'*,*N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)又はジエチルホスホリルシアニド等を好適に用いることができる。これら縮合剤は、カルボン酸に対して等量、或いは過剰量用いて行われる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒、例えば*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドやこれらの混合溶媒などを用いることができるが、適用方法に応じて適宜選択するのが好ましい。また、適用方法によっては、*N*-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン若しくは4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下で、又はこれら塩基を溶媒として反応させることにより、反応

が円滑に進行する場合がある。通常、前記反応は冷却～室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては加温下で実施するほうが好ましい場合がある。

また、化合物(I)は、カルボン酸を活性誘導体に導いた後にアミンと縮合させる方法によっても製造できる。この場合、化合物(II)とアミン誘導体(III)とを等量或いは一方を過剰量用いて反応を行う。カルボン酸の活性誘導体としては、*p*-ニトロフェノール等のフェノール系化合物、又は1-ヒドロキシスクシンイミド、若しくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の*N*-ヒドロキシアミン系の化合物と反応させて得られる活性エステル、炭酸モノアルキルエステル、有機酸と反応させて得られる混合酸無水物、塩化ジフェニルホスホリル及び*N*-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系混合酸無水物、エステルをヒドラジン及び亜硝酸アルキルと逐次反応させて得られる酸アジド、酸クロライド若しくは酸ブロマイド等の酸ハロゲン化物、並びに対称型酸無水物等が挙げられる。カルボン酸の活性誘導体を合成する際の活性化試薬は化合物(II)に対して等量又は、過剰量用いて実施される。この場合の反応条件も縮合剤を用いる場合と同様である。

また、ここに記載の反応以外でも、アミド結合を形成する反応であれば、いずれの反応も用いることが可能である。

(第二製法)



(式中、Xは-C l、-B r、-I、メタンスルホニルオキシ、又はトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。以下同様。)

第二製法は、化合物 (IV) とアミン化合物 A-H を用いて、求核置換反応により化合物 (I) を合成する反応である。

本反応は、化合物(IV)とA-Hとを等量或いは一方を過剰量用いて、塩基（好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン、水素化ナトリウム）を加え、溶媒として第一製法に記載の溶媒を用い、氷冷下から加温下にて

実施される。

本発明化合物 (I) が種々の側鎖や官能基を有する場合、これらの化合物は本発明化合物又はその製造中間体を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。かかる例としては、第一製法により得た化合物 (I) の  $R^1 \sim R^9$  のいずれかを変換、又は新たに導入する変換が挙げられ、例えば以下に示す反応が適用できる。

式 (I) 中、 $R^1 \sim R^9$  のいずれかの置換基が  $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、又は  $\text{CO}-\text{NH}_2$  である化合物は、各々対応する  $R^1 \sim R^9$  が  $-\text{SO}_3\text{H}$ 、又は  $\text{CO}_2\text{H}$  である化合物を用いて製造できる。この反応は、第一製法と同様の条件下、 $R^1 \sim R^9$  の  $-\text{SO}_3\text{H}$ 、又は  $\text{CO}_2\text{H}$  とアンモニアを縮合させることにより行われる。

また、式 (I) 中、D環が飽和環であり、 $R^6 \sim R^9$  のいずれかの置換基が  $-\text{OH}$  である化合物は、本置換基がカルボニル基である化合物を用いて、還元反応の常法を適用することにより製造することができる。例えば、*Tetrahedron*, 35, 567-607 (1979) に記載の方法を参考に実施することが可能である。

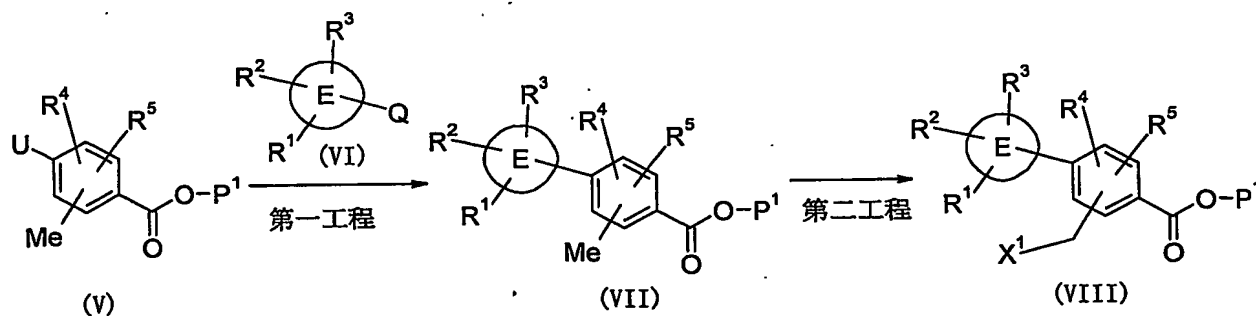
また、式 (I) 中、D環若しくはE環がヘテロ環であり、環内のヘテロ原子がオキシドへと酸素化されているものは、酸化反応の常法を用いて当該ヘテロ原子を酸素化することにより合成できる。この反応は、*J. Hetrocycl. Chem.* 19, 237-240, (1982)、*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1949-1955, (1984) に記載されている方法を参考に実施することができる。

#### (原料化合物の製法)

以下、第一製法及び第二製法に記載した原料化合物の代表的な製造法を説明する。

#### (1) 原料化合物(II)

第一工程～十一工程は、第一製法における原料化合物 (II) を製造する工程を示したものである。

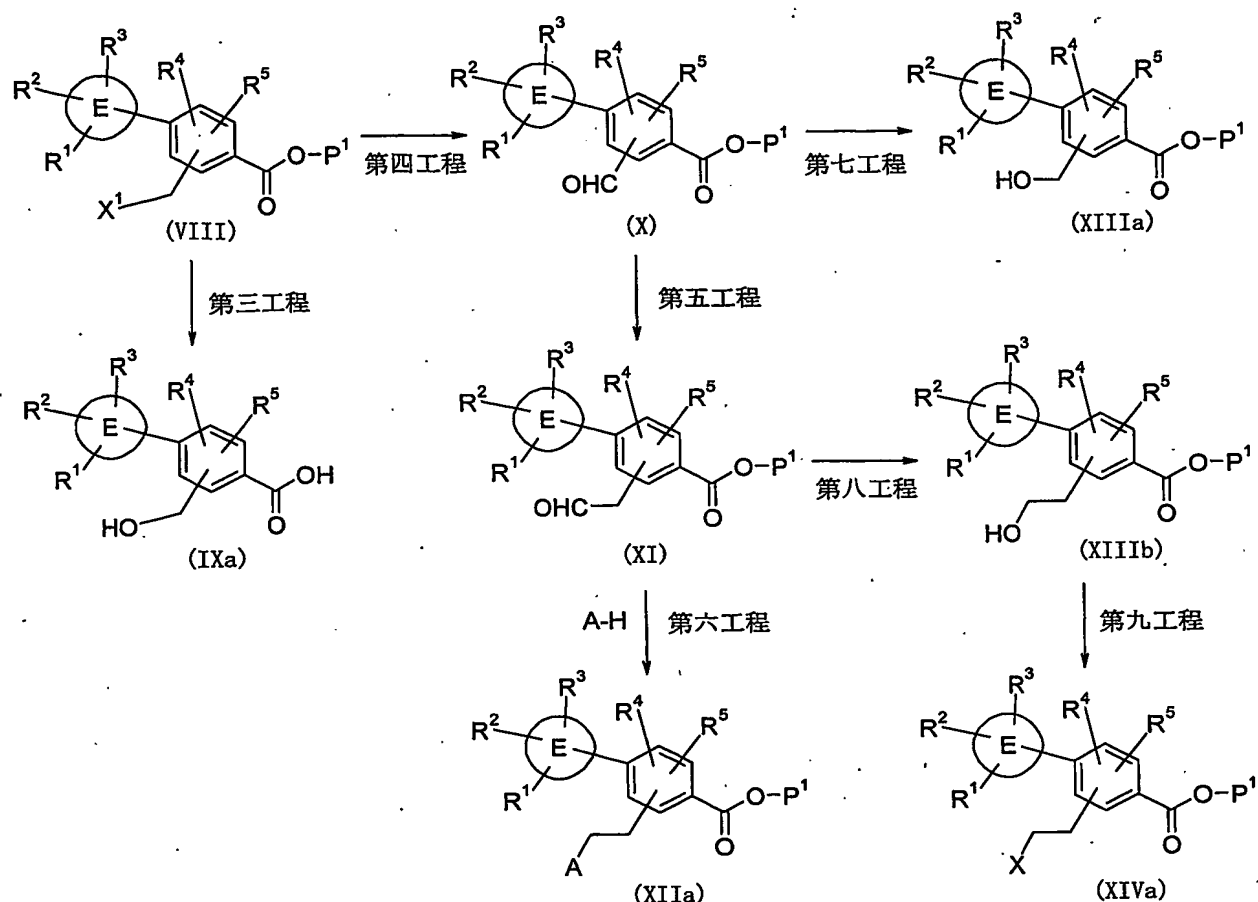


(式中、U及びQは、いずれか一方が $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 又は $-O-SO_2-CF_3$ であり、他方が $-B(OH)_2$ 又は $-B(O-低級アルキル)_2$ を意味する。 $P^1$ は、メチル基、エチル基、ベンジル基又は $tert$ -ブチル基等のカルボキシルの保護基、 $X^1$ は $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を意味する。以下同様。)

まず、第一工程は化合物(V)及び化合物(VI)を用いて、クロスカップリング反応により、化合物(VII)を製造する工程である。この反応は、*Synth. Commun.*, 11, 513-519 (1981)、*Synlett* 2000, No. 6, 829-831、及び*Chem. Lett.*, 1989, 1405-1408を参考に実施することができる。

第二工程は、化合物(VII)をハロゲン化剤で処理することにより(VIII)を製造する工程である。この反応は、 $N$ -ブロモスクシンイミド(NBS)、臭素、塩化スルフリル又は臭化銅などをハロゲン化剤として用い、四塩化炭素、クロロホルム、ベンゼンなどの溶媒中、必要に応じて過酸化ベンゾイル、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、 $tert$ -ブチルヒドロペルオキシド或いはテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムなどを加えるか、又は光を照射し、室温から加熱還流下実施される。

21



第三工程は、化合物(VIII)の保護基 $P^1$ を除去するとともに、 $X^1$ 基の加水分解を行うことにより、化合物(IXa)を製造する工程である。本反応は、ハロゲン化物の塩基性加水分解の常法に従えばよいが、塩基による加水分解では脱保護されない保護基の場合には、化合物(VIII)の $X^1$ 基の加水分解を行った後に、カルボン酸の保護基に応じて、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸による加水分解、又は接触水素添加等の還元等により脱保護反応を行えばよい。反応条件等は前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の手法を用いればよい。

第四工程は、化合物(VIII)に対して酸化反応を行い、化合物(X)を製造する工程である。この反応は、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、トリメチルアミン-*N*-オキシド、*J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1767-1769, (1949)に記載の2-ニトロプロパンのナトリウム塩、又は硝酸銀などの酸化剤を用い、アセトニトリル又はエタノールなどの溶媒中、氷冷下から加熱還流下で実施される。

第五工程は、化合物(X)から化合物(XI)を製造する工程である。この反応は反応剤として(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド、又は(メト

キシメチル) トリフェニルホスホニウムブロミドなどを用い、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシシドなどの塩基の存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又はシクロペンチルメチルエーテルなどの溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から加温下で実施される。

第六工程は、化合物(XI)とA-Hを還元的アミノ化反応により縮合させ化合物(XIIa)を製造する工程である。この反応では、還元剤としてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ホウ素ナトリウムなどを用い、必要に応じて有機酸(好ましくは、酢酸、ギ酸又は

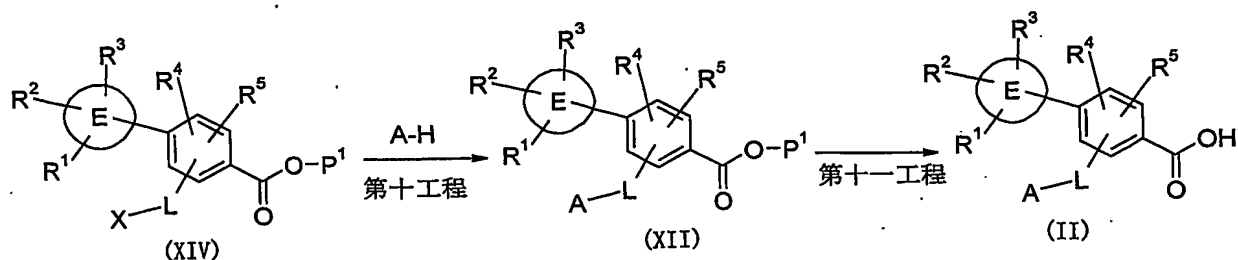
*p*-トルエンスルホン酸)、金属塩(好ましくはテトライソプロポキシチタン)などのルイス酸を加える。溶媒としてジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素又はテトラヒドロフランなどを用い、氷冷下から加温下で実施される。

第七工程及び第八工程は、各々化合物(X)及び(XI)のホルミル基を還元し、化合物(XIIIa)及び(XIIIb)を製造する工程である。本反応は、*Tetrahedron*, 35, 567-607 (1979)に記載の方法を参考に実施することが可能である。

第九工程は、化合物(XIIIb)の水酸基をハロゲン化又は、スルホン酸エステルへと変換することにより、化合物(XIVa)を製造する工程である。ハロゲン化は酸ハロゲン化物(好ましくは塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン或いは三臭化リンなど)を用いるか、又は、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素、或いはトリフェニルホスフィンと四臭化炭素などを用いることができる。スルホン酸エステルへの変換は、塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム)存在下、メタンスルホンクロリド或いは

*p*-トルエンスルホンクロリドで処理することにより実施される。溶媒としてジクロロエタン、メチレンクロリド、クロロホルム、ジオキサン又はヘキサンなどを用い、氷冷から加熱還流することにより実施される。また、得られた塩化物、臭化物、スルホン酸エステルに対してヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどを作用させることにより、ヨウ化物を得ることもできる。この場合の溶媒としてアセトン、2-ブタノン、エタノールなどが用いられる。

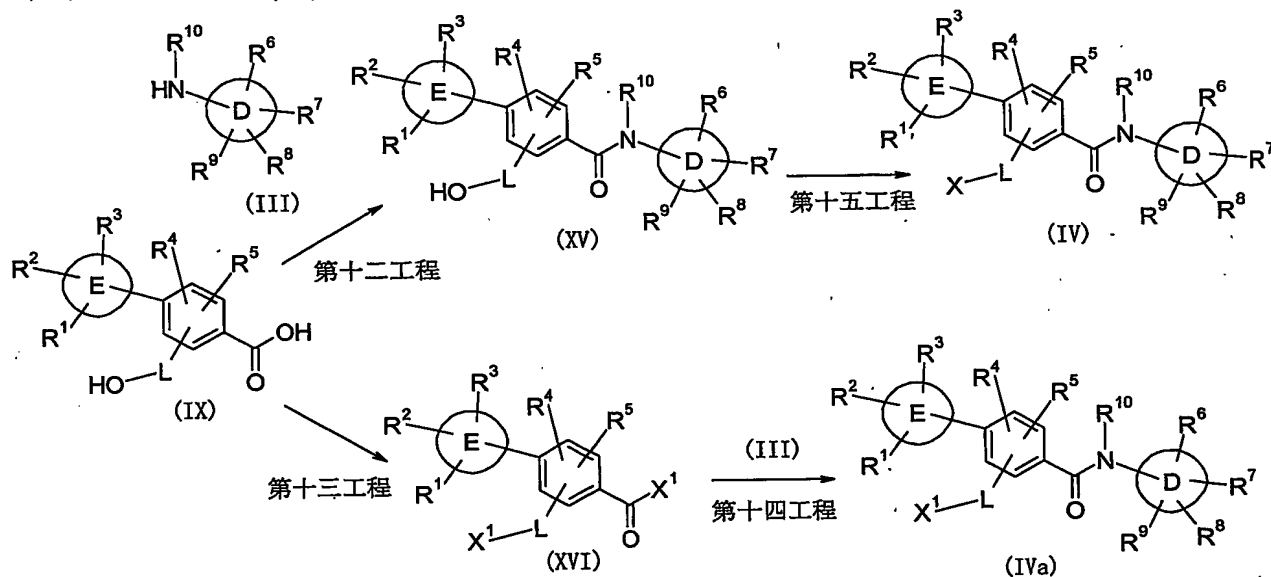
化合物(XIIIa)に対しても第九工程と同様の反応条件を適用することにより、化合物(XIIIa)の水酸基をハロゲン化又は、スルホン酸エステルへ変換することができる。



第十工程は、化合物 (XIV) と  $A-H$  を反応させ、化合物 (XII) を製造する工程である。この反応は、第二製法と同様の条件で行えばよい。

第十一工程は、化合物 (XII) の保護基  $P^1$  を除去し、化合物 (II) を製造する工程である。脱保護の反応は、カルボン酸の保護基に応じて、前出の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の手法を使用するのが好ましい。

## (2) 原料化合物(IV)



第十二～第十五工程は、第二製法における原料化合物 (IV) の製造工程を示したものである。

まず、化合物 (IV) は、第十二工程及び第十五工程を逐次行うことで製造することができる。本反応は、化合物 (IX) と化合物 (III) を第一製法と同様の方法で縮合した後、得られる化合物 (XV) の水酸基を第九工程と同様にハロゲン化、又はスルホン酸エステルへと変換することにより実施することができる。

また、式 (IV) において  $X$  が  $X^1$  に限定された化合物、すなわち化合物 (IVa) は、第十三工程及び第十四工程を経て製造することも可能である。すなわち、化合物

(IX)を第九工程記載のハロゲン化反応の条件で処理することにより、水酸基のハロゲン化とカルボキシ基の酸ハロゲン化物への変換を同時に行い、得られた酸ハロゲン化物(XVI)を、別途用意したアミン誘導体(III)と反応させることによりアミド結合を形成すれば良い。溶媒としてジクロロエタン、メチレンクロリドなどを用い、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、冷却から室温下にて行うが、アシル化反応の種類によっては、加温下で実施する。

また、化合物(IV)は、化合物(XIV)の保護基 $P^1$ を除去し得られるカルボン酸と、アミン化合物(III)を第一製法と同様の条件で縮合することにより合成することも可能である。

この様にして製造された本発明化合物は、遊離のまま或いはその塩として、当該分野における慣用の化学操作、例えば、抽出、沈澱、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離、精製することができる。また、当該化合物の塩は、遊離の本発明化合物を通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、光学活性な酸若しくは塩基とのジアステレオマー塩に導いた後、分別結晶化する手法、カラムクロマトグラフィー等の常法により光学分割する手法、或いは光学活性な原料化合物を用いて合成する手法により製造することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### (実施例)

以下実施例を挙げ、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。なお、原料化合物の製造方法を参考例として示す。

##### 参考例 1

炭酸ナトリウム 55.9gとフェニルボロン酸 38.6gを水 150mlに懸濁させ、これに400mlのトルエンに溶解させた4-ブromo-3-メチル安息香酸エチル 51.4gを加えた後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4.0gを加え2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いて濾過を行い、ろ液に水を加えトルエンにて有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶

媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、無色油状のエチル 2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 50.4gを得た。

#### 参考例 2

2-メチルビフェニル-4-カルボキシラート 10gを四塩化炭素 130mlに溶解させ、90℃に加熱し、NBS 1.0gと2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 136mgを加えた。反応液を加熱還流させた後、NBS 6.78gを加え1時間半加熱還流させた。反応液を室温まで冷却した後、析出物を濾過により除き、ろ液に水を加え四塩化炭素にて有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し白色固体のエチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gを得た。

#### 参考例 3

エチル 2-(プロモエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 13.6gをDMF 50mlに溶解させ、これに氷冷下、DMF 50ml、ピペリジン 6.2mlと炭酸カリウム 9.2gの懸濁液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、薄い黄色油状のエチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 12.6gを得た。

#### 参考例 4～16

参考例 3と同様にして後記表に示す参考例 4～16の化合物を得た。

#### 参考例 17

エチル 2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 11gをエタノール 150mlに溶解させ、氷冷下、1Mの水酸化ナトリウム水溶液 51mlを加え、室温にて10時間攪拌した。氷冷下、反応液に1Mの塩酸水溶液 51mlを加えた後、溶媒を留去し、2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と1.5当量の塩化ナトリウムの混合物である薄い桃色固体 12.6gを得た。

#### 参考例 18～40

参考例 17と同様にして後記表に示す参考例 18～30の化合物を得た。

参考例 3と同様にして後記表に示す参考例 31～35の化合物を得た。

参考例 17 と同様にして後記表に示す参考例 36 ～ 40 の化合物を得た。

#### 参考例 4 1

エチル 2- (プロモメチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 9.3g をアセトニトリル 100ml に溶解させ、室温にて *N*-メチルモルホリン-*N*-オキサイド 7.0g を加え 4 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、白色固体のエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.94g を得た。

#### 参考例 4 2

(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム クロリド 17.1g をテトラヒドロフラン 150ml の懸濁液を -78℃ に冷却し、この懸濁液に 1.59M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液を滴下し、30 分攪拌した。さらに反応液を -40℃ に昇温し 10 分間攪拌した後、再び -78℃ に冷却しテトラヒドロフラン 20ml に溶解させたエチル 2-ホルミルビフェニル-4-カルボキシラート 4.2g を 20 分かけて滴下した。反応液を -50℃ から 12 時間かけて 10℃ まで昇温し、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を留去し、残渣に酢酸エチルと水を加え有機層を分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、無色の油状物質 1.66g を得た。この物質を 1, 2-ジクロロエタン 50ml に溶解させ、室温にてギ酸 25ml を加え 51 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液操作し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、白色固体のエチル 2- (2-オキシエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06g を得た。

#### 参考例 4 3

エチル 2- (2-オキシエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 1.06g を 1, 2-ジクロロエタン 20ml に溶解させ、室温にてピペリジン 3.95ml と酢酸 589  $\mu$ l、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.09g を加え 3 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え、分液操作により得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: アンモニア水) により精製し、油状のエチル 2- (ピペ

リジン-1-イルエチル) ビフェニル-4-カルボキシラート 1.3gを得た。

#### 参考例 4 4

エチル 2- (ピペリジン-1-イルエチル) ビフェニル-4-カルボキシラートを原料として用い、参考例 1 7 と同様にして後記表に示す参考例 4 4 の化合物を得た。

#### 参考例 4 5 ~ 5 6

参考例 1 と同様にして後記表に示す参考例 4 5 の化合物を得た。

参考例 2 と同様にして後記表に示す参考例 4 6 の化合物を得た。

参考例 3 と同様にして後記表に示す参考例 4 7 ~ 5 0 の化合物を得た。

参考例 1 7 と同様にして後記表に示す参考例 5 1 ~ 5 6 の化合物を得た。

#### 参考例 5 7

2- (ヒドロキシメチル) ビフェニル-4-カルボン酸 14.71gを1, 2-ジクロロエタン 160mlに加え、これにDMF 0.5mlと塩化チオニル 11.75mlを加えた。反応液を加熱還流下 1 時間攪拌した後、室温にて塩化チオニル 8mlを加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶媒を減圧下留去し、残渣に1, 2-ジクロロエタン 200mlを加え、氷冷下、1, 3-ベンゾチアゾール-5-アミン 8.07gとピリジン 17.4mlを加え、室温にて攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル) により精製し、黄色泡状の *N*-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-2- (クロロメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 11.23gを得た。

#### 参考例 5 8

6-ニトロインドリン 2.5gをメチレンクロリド 50mlに溶解させ、これにトリエチルアミン 6.37mlを加えた。氷冷下、メタンサルホニルクロリド 3.51gを滴下し、反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、氷水を加え 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣に 1 M 塩酸水溶液を加え析出物をろ取し、茶色固体の 1-メチルスルホニル-6-ニトロインドリン 3.52g得た。

#### 参考例 5 9

6-ニトロ-2 *H*-ベンゾチアジン-3 (4 *H*)-オン 500mgをDMF 11.5mlに溶解させ、これに純度 55%の水素化ナトリウム 114mgを氷冷下加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル 444  $\mu$ lを加え室温にて 2 時間攪拌した。この反応液に、氷冷下メタノール 2mlを加え室温にて 10 分間攪拌した後に水を加え、

酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）により精製し、4-メチル-6-ニトロ-2*H*-1, 4-ベンゾチアジン-3（4*H*）-オン 308mgを得た。

#### 参考例 6 0、6 1

参考例 5 9 と同様にして後記表に示す参考例 6 0、6 1 の化合物を得た。

#### 参考例 6 2

2-クロロ-5-ニトロ-1, 3-ベンゾチアゾール 160mg をテトラヒドロフラン 7.4ml に溶解させ、これに室温にて 1 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 1.86ml を加え 16.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の *N,N*-ジメチル-5-ニトロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン 173mg を得た。

#### 参考例 6 3

2, 3-ジクロロピリジン 2.0g を 2 M のジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 13.5ml に溶解させ封管条件下、100℃にて 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和重曹水を反応液に加え酢酸エチルにて抽出操作を行った。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥処理、濾過を行い、ろ液を減圧下濃縮し黄色油状物質 693mg を得た。次いで、得られた油状物質 693mg を氷冷下、濃硫酸 5ml に溶解し、発煙硝酸 1.2g と濃硫酸 0.7ml の混合液をゆっくり加えた。氷冷下 30 分攪拌した後、反応液を冷水へ加え、次いで炭酸ナトリウムを塩基性になるまで加えた。酢酸エチルを加え有機層を抽出、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の 3-クロロ-*N*-メチル-5-ニトロピリジン-2-イルアミン 347mg を得た。

#### 参考例 6 4

1-メチル-6-ニトロ-1*H*-インドール 1.4g を *tert*-ブチルアルコール 20ml に溶解させ、*N*-プロモコハク酸イミド 3.5g を 4 回に分割して加え、室温にて 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、黄色固体の 3, 3-ジブromo-1-メチル-6-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2 *H*-インドール-2-オン 2.44gを得た。

#### 参考例 6 5

1-メチルスルホニル-6-ニトロインドリン 2.00gとエタノール 100ml、テトラヒドロフラン 100mlの混合溶媒にアルゴン雰囲気下 10%パラジウム炭素 300mgを加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下留去し、残渣にメタノールと酢酸エチル、テトラヒドロフランの混合液 200mlを加えた。アルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 1gを加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下除去し、薄い黄色固体の1-メチルスルホニル-6-アミノインドリン 1.66gを得た。

#### 参考例 6 6～7 1

参考例 6 5と同様にして後記表に示す参考例 6 6～7 1の化合物を得た。

#### 参考例 7 2

エチル 4-ホルミル-3-ニトロベンゾアート 3.2g をトルエン 70ml に溶解させ、メチル トリフェニルホスホラニリデンアセタート 5.75g を加え還流下6時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）にて精製し、白色固体の エチル 4-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-ニトロベンゾアート 3.63gを得た。

#### 参考例 7 3

エチル 4-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-ニトロベンゾアート 1.8gとエタノール 32ml、テトラヒドロフラン 32mlの混合物にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム炭素 640mgを加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液の有機溶媒を減圧下除去し、残渣にメタノール 50mlと濃塩酸 2滴を加え、60℃にて30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧下留去し、残渣に水とクロロホルムを加え分析操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）により精製し、白色

固体のエチル 2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシレート 1.16gを得た。

#### 参考例 7 4

1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボン酸 200mgをトルエン 10mlに懸濁させ、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 268mg、*tert*-ブチルアルコール 722mg、トリエチルアミン 0.135mlを加え、加熱還流下 14 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣に 4 M塩酸酢酸エチル溶液 5mlを加え、室温にて7時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：アンモニア水) により精製し、白色固体の 7-アミノ-1-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1*H*)-オン 80mgを得た。

#### 参考例 7 5

3-クロロ-*N*-メチル-5-ニトロピリジン-2-イルアミン 329mg、鉄粉 489mg、酢酸 9mlの懸濁液を 6.0℃にて2時間攪拌した。室温に冷却した後、エタノールを加え反応液をセライトにて濾過した。ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチル、飽和重曹水を加え、分液操作にて得られた有機層に 1 Mの水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過を行い、得られたろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール) により精製し、茶色油状物質の 3-クロロ-2-メチルアミノ-5-アミノピリジン 193mgを得た。

#### 参考例 7 6 ~ 1 2 4

参考例 1 と同様にして後記表に示す参考例 7 6 の化合物を得た。

参考例 2 と同様にして後記表に示す参考例 7 7 の化合物を得た。

参考例 3 と同様にして後記表に示す参考例 7 8 ~ 8 0 の化合物を得た。

参考例 1 7 と同様にして後記表に示す参考例 8 1 ~ 8 3 の化合物を得た。

参考例 1 と同様にして後記表に示す参考例 8 4 ~ 8 9 の化合物を得た。

参考例 2 と同様にして後記表に示す参考例 9 0 ~ 9 5 の化合物を得た。

参考例 3 と同様にして後記表に示す参考例 96～124 の化合物を得た。

#### 参考例 125

2,4-ジニトロベンズアルデヒドをジオキサンと水に溶解させ、室温にてアクリル酸メチルとトリエチレンジアミンを加え攪拌し、メチル 2-[(2,4-ジニトロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]アクリラートを得た。

#### 参考例 126～162

参考例 17 と同様にして後記表に示す参考例 126～162 の化合物を得た。

#### 参考例 163

N-(8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-2,2;2-トリフルオロアセトアミドを水酸化ナトリウムで加水分解し、6-アミノ-8-クロロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オンを得た。

#### 参考例 164～166

参考例 41 と同様にして後記表に示す参考例 164 の化合物を得た。

参考例 42 と同様にして後記表に示す参考例 165 の化合物を得た。

参考例 43 と同様にして後記表に示す参考例 166 の化合物を得た。

#### 参考例 167

エチル 2-[(エチルアミノ)メチル]ビフェニル-4-カルボキシラートとテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンに酢酸存在下、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを作用させ、エチル 2-[[エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]ビフェニル-4-カルボキシラートを得た。

#### 参考例 168～189

参考例 167 と同様の試薬を用いて後記表に示す参考例 168～170 の化合物を得た。

参考例 57 と同様にして後記表に示す参考例 171 の化合物を得た。

参考例 58 と同様にして後記表に示す参考例 172 の化合物を得た。

参考例 59 と同様にして後記表に示す参考例 173～175 の化合物を得た。

参考例 59 と同様に N-アルキル化を行った後、参考例 17 と同様にエステル基の加水分解を行って後記表に示す参考例 176～177 の化合物を得た。

参考例 63 と同様にして後記表に示す参考例 178～179 の化合物を得た。

#### 参考例 180

メチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチナートを封かんにてジメチルアミンを作用させ、メチル 2-クロロ-6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロニコチナートを得た後、水素雰囲気、パラジウム炭素存在下、反応を行いメチル 6-(ジメチルアミノ)-5-フルオロニコチナートを得た。

#### 参考例 181～182

参考例 65 と同様にして後記表に示す参考例 181～182 の化合物を得た。

#### 参考例 183

エチル (2S)-2-(2, 4-ジニトロフェノキシ)プロパノアートを水素雰囲気下、エタノール中、パラジウム炭素による還元反応を行い、(2S)-6-アミノ-2-メチル-2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オンを得た。

#### 参考例 184～186

参考例 183 と同様にして後記表に示す参考例 184 の化合物を得た。

参考例 72 と同様にして後記表に示す参考例 185～186 の化合物を得た。

#### 参考例 187

[2, 4-ジニトロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]マロン酸ジベンジルエステルのエタノール溶液にパラジウム炭素を加え、水素雰囲気下、反応を行い6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た。

#### 参考例 188

参考例 188 と同様にして後記表に示す参考例 189 の化合物を得た。

#### 参考例 189

メチル 3-アミノ-4-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ベンゾアートを1, 4-ジオキサン中、塩酸を作用させメチル 3-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-カルボキシラートを得た。

#### 参考例 190

メチル 4-[(1E)-3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-3-ニトロベンゾアートとパラジウム炭素をエタノールに加え、水素雰囲気下、攪拌し、メチル 3-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-カルボキシラートを得た。

#### 参考例 191～198

参考例 74 と同様にして後記表に示す参考例 191～198 の化合物を得た。

## 参考例 199

メチル2-[(2,4-ジニトロフェニル)(ヒドロキシ)メチル]アクリラートをエタノール中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下にて反応を行い、7-アミノ-3-メチルキノリン-2(1H)-オンを得た。

## 参考例 200

4-(*t*-ブトキシカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸とジエチルアミンをDMFに溶解させ、これに1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを室温にて加え攪拌し *t*-ブチル 2-[(ジエチルアミノ)カルボニル]モルホリン-4-カルボキシラートをえた。

## 参考例 201~203

参考例 201 同様にして後記表に示す参考例 201~203 の化合物を得た。

## 参考例 204

N-(3-アミノフェニル)アセタミドに塩基存在下、けい皮酸クロリドを作用させた後、得られたN-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3-フェニルアクリルアミドを塩化アルミにて処理し、N(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)アセタミドを得た。

## 参考例 205

N-(3-アミノフェニル)アセタミドをトリエチルアミン存在下、2-ニトロフェニルスルホニルクロリドを作用させ、得られた化合物をヨードメタン、炭酸カリウムにて処理し、次いで、チオグリコール酸を作用させ、N-[3-(メチルアミノ)フェニル]アセタミドを得た。

## 参考例 206

参考例 204 と同様にして後記表に示す参考例 206 の化合物を得た。

## 参考例 207

N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)アセタミドの1.2 M 塩酸-エタノール溶液を加熱還流し、7-アミノキノリン-2(1H)-オンを得た。

参考例 207 と同様にして後記表に示す参考例 208 の化合物を得た。

## 参考例 209

2-クロロ-1,5-ジニトロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンにマロン酸ジベンジルエステルを水素化ナトリウム存在下作用させ、[2,4-ジニトロ-6-(トリフル

オロメチル) フェニル]マロン酸ジベンジルエステルを得た。

#### 参考例 2 1 0

参考例 2 0 9 と同様にして後記表に示す参考例 2 1 0 の化合物を得た。

#### 参考例 2 1 1

クロロフォルムにエチル 5, 6-ジクロロニコチナートと(2, 4-ジメトキシベンジル)アミン 塩酸塩、トリエチルアミンを加え、室温にて攪拌しエチル 5-クロロ-6-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]ニコチナートを得た。

#### 参考例 2 1 2

5-クロロ-6-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]ニコチナートをエタノール中、水酸化ナトリウムを作用させ、5-クロロ-6-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]ニコチン酸を得た。この化合物にトルエン、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、*tert*-ブチルアルコール、トリエチルアミンを加え、加熱還流下攪拌し、得られた化合物をトルフルオロ酢酸にて処理し、3-クロロピリジン-2, 5-ジアミンを得た。

#### 参考例 2 1 3

1-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-2, 3-ジオンに(ジエチルアミノ)サルファトリフルオリドを作用させ、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た。

#### 参考例 2 1 4

3, 3-ジフルオロ-1-メチル-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンに水素気流下ラネーニッケル触媒を用いて水素添加反応を行い、5-アミノ-3, 3-ジフルオロ-1-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを得た。

#### 参考例 2 1 5

5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2(1H)-オンに塩化チオニルを作用させた後、得られた2-クロロ-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジンをジメチルアミンで処理することにより、*N, N*-ジメチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを得た。

#### 参考例 2 1 6

炭酸カリウム存在下、1-フルオロ-2, 4-ジニトロベンゼンとエチル(2S)-(-)-2-ヒドロキシプロパノアートを作用させエチル(2S)-2-(2, 4-ジニトロフェニ

ル)プロピオナートを得た。

#### 参考例 2 1 7

参考例 2 1 7 と同様にして後記表に示す参考例 2 1 8 の化合物を得た。

#### 参考例 2 1 8

6-アミノ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンとクロロホルム-テトラヒドロフランの混合溶液にトリフルオロ酢酸無水物を加え2,2,2-トリフルオロ-*N*-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)アセトアミドを得た。

#### 参考例 2 1 9

2,2,2-トリフルオロ-*N*-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)アセトアミドをDMF中、*N*-クロロスクシンイミドにて処理し*N*-(8-クロロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。

#### 参考例 2 2 0 ~ 2 2 1

参考例 2 1 9 と同様にして後記表に示す参考例 2 2 0 ~ 2 2 1 の化合物を得た。

#### 参考例 2 2 2

エチル 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルベンゾアートに塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させ、エチル 3-クロロ-5-メチル-4-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ベンゾアートを得た。

#### 参考例 2 2 3

エチル 2-({エチル[(2-ニトロフェニル)スルフォニル]アミノ}メチル)ビフェニル-4-カルボキシラートに塩基存在下、チオグリコール酸を作用させ、エチル 2-[(エチルアミノ)メチル]ビフェニル-4-カルボキシラートを得た。

#### 参考例 2 2 4

1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オールにエチルアミンを作用させ、1-(エチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オールを得た。

#### 参考例 2 2 5

ε-ブチル 2-[(ジエチルアミノ)カルボニル]モルホリン-4-カルボキシラートを酢酸エチル中、4M塩酸酢酸エチル溶液で処理し、*N,N*-ジエチルモルホリン-2-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

## 参考例 226～229

参考例 225 と同様にして後記表に示される参考例 226～229 の化合物を得た。

## 参考例 230

(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルピペラジンにジオキサン中、ジ-*t*-ブチルカルボニルを作用させ、4-ブトキシカルボニル-2, 6-ジメチルピペラジンを得た後、ジクロロエタン中、トリエチルアミン存在下、塩化アセチルを作用させ、1-アセチル-4-ブトキシカルボニル-2, 6-ジメチルピペラジンを得た。次いで、この化合物を塩酸にて処理し、(2R, 6S) - 1-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジンを得た。

## 参考例 231

(2-ピペリジン-1-イルエチル) アミンにトリエチルアミン存在下、2-メチルプロパノイルクロリドを作用させ、2-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)プロパンアミドを得た。

## 参考例 232

参考例 231 と同様にして後記表に示される参考例 232 の化合物を得た。

## 参考例 233

(2R, 6S) - 1-アセチル-2, 6-ジメチルピペラジンを水素化リチウムアルミニウムにて還元し、(2R, 6S) - 1-エチル-2, 6-ジメチルピペラジンを得た。

## 参考例 234

3-(イソブチルアミノ)プロピル-2-メチルプロパノートを水素化リチウムアルミニウムにて還元し、N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルプロパンアミドを得た。

## 参考例 235

参考例 234 と同様にして後記表に示される参考例 235 の化合物を得た。

## 実施例 1

2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボン酸と 1.5 当量の塩化ナトリウムの混合物 500mg を 1, 2-ジクロロエタン 20ml に懸濁させ、これに 1, 2-ジクロロエタン 2ml に溶解させた 3-メトキシアニリン 174mg を加え、氷冷下、*O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート 694mg、N-メチルモルホリン 211μl を加え、室温

にて30時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、*N*-(3-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。これを酢酸エチル 3ml に溶解させ、4 Mの塩酸酢酸エチル溶液 1ml を加え、溶媒を留去しエタノールにて結晶化させ、白色粉末の*N*-(3-メトキシフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 103mg を得た。

#### 実施例 2

3-アミノフェノール 227mg と 3-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸(2.08mmol) と塩化ナトリウムの混合物をDMF 7ml に懸濁させ、これに1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 599mg を室温にて加え10時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと1 Mの塩酸水溶液を加え、分液操作により得られた水層部分に炭酸水素ナトリウムを水層が塩基性になるまで加え、この水層に酢酸エチルを加え分液操作を行った。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、得られた白色固体をエタノールに溶解させ、4 Mの塩酸酢酸エチル溶液を加え溶媒を留去した。得られた残渣にエタノールと水を加え結晶化を行い、白色粉末の*N*-(3-ヒドロキシフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 436mg を得た。

#### 実施例 3～9

実施例 2 と同様にして後記表に示される実施例 3～5 の化合物を得た。

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 6～9 の化合物を得た。

#### 実施例 10

2-(ピペリジン-1-イルメチル) ビフェニル-4-カルボン酸と1.5当量の塩化ナトリウムの混合物 500mg とDMF 1滴を氷冷下チオニルクロリド 30ml に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えて減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥したのち、メチレンクロリド 20ml を加えた。この反応混合物に、氷冷下3,4,5-トリクロロアニリン 277mg 及びトリエチルアミン 0.59ml を加え、室温で3時間、40℃で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモ

ニア水)により精製し、*N*-(3,4,5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミドを得た。このものをクロロホルムに溶解し、4M塩酸ジオキササン溶液 1ml を加え、溶媒を留去した。得られた油状物をエーテルより結晶化させ、白色粉末の*N*-(3,4,5-トリクロロフェニル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 450mg を得た。

#### 実施例 11~99

実施例 10 と同様にして後記表に示される実施例 11 の化合物を得た。

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 12~43 の化合物を得た。

実施例 10 と同様にして後記表に示される実施例 44~99 の化合物を得た。

#### 実施例 100

*N*-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(クロロメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド 250mg とピペリジン-4-カルボキサミド 169mg をクロロホルム 10ml に加え室温にて3日間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)にて精製し、黄色泡状物質を得た。これにエタノール 2ml、4Mの塩酸酢酸エチル 1ml を加え溶媒を減圧下留去した。残渣を結晶化(エタノール:水:酢酸エチル)させ白色粉末の1-({4-[ (1,3-ベンゾチアゾール-5-イルアミノ)カルボニル]ビフェニル-2-イル}メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 塩酸塩 205mg を得た。

#### 実施例 101~111

実施例 100 と同様にして後記表に示される実施例 101~111 の化合物を得た。

#### 実施例 112

*N*-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド 230mg を*N,N*-ジメチルアセトアミド 5ml に溶解させ、氷冷下 *m*-クロロ過安息香酸 252mg を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液に水 5ml と亜硫酸水素ナトリウム 1016mg を2回に分割して加え、室温にて2時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノー

ル：アンモニア水）により精製し、黄色油状物質を得た。これを酢酸エチル 5ml に溶解させ、4 M塩酸酢酸エチル溶液 1ml を加え、溶媒を留去し、得られた固体をエタノールにて再結晶し、白色粉末の *N*-（4-メチル-1, 1-ジオキソ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾチアジン-6-イル）-2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 61mg を得た。

#### 実施例 1 1 3

実施例 1 0 と同様にして後記表に示される実施例 1 1 3 の化合物を得た。

#### 実施例 1 1 4

*N*-（3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-インデン-5-イル）-2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボキサミド 250mg をメタノール 15ml に懸濁させ、室温にて水素化ホウ素ナトリウム 40mg を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、水 5ml を加えた。反応液を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムと水の混合液に溶解した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、溶液を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 10ml に溶解させ、4 M塩酸酢酸エチル溶液 0.5ml を加え、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノールにて結晶化することにより白色粉末の *N*-（3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-1-インデン-5-イル）-2-（ピペリジン-1-イルメチル）ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 113mg を得た。

#### 実施例 1 1 5 ~ 1 8 1

実施例 1 と同様にして後記表に示される実施例 1 1 5 ~ 1 2 1 の化合物を得た。

実施例 2 と同様にして後記表に示される実施例 1 2 2、1 2 3 の化合物を得た。

実施例 1 0 と同様にして後記表に示される実施例 1 2 4 ~ 1 8 1 の化合物を得た。

#### 実施例 1 8 2

（4-[(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)アミノ]カルボニル}ビフェニル-2-イル)メチル メタンスルホナート 500mg、*N*-メチルヘキサ-1-アミン 123mg、炭酸カリウム 177mg、ヨウ化カリウム 212mg を DMF 20mL に溶解させ、70℃にて 3 時間攪拌した。反応液を分析操作した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）により精製し、無色透明の飴状物質を得

た。これにエタノール、4 Mの塩酸酢酸エチル 0.4ml を加え溶媒を減圧下留去した。残渣を洗浄し（2-プロパノール：エタノール）白色固体の2-[[ヘキシル(メチル)アミノ]メチル}-N-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド 塩酸塩 233mg を得た。

#### 実施例 183～196

実施例 182 と同様にして後記表に示される実施例 183～196 の化合物を得た。

#### 実施例 197

N-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-(クロロメチル) ビフェニル-4-カルボキサミド 19mgの1, 4-ジオキサソ 0.7ml溶液に、4-(4-クロロフェニル)ピロリジン-3-メチルカルボキシラート 12mgのN-メチル-2-ピロリジノン 0.1ml溶液を加え、さらに炭酸カリウム14mgとヨウ化カリウム12mgを加えた後、室温下1日攪拌した。反応液を濾過して得られた濾液に酢酸エチル0.4mlを加え、水0.1mlを保持した珪藻土カラムを通して抽出し、酢酸エチル0.4mlで溶出した。溶出液の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をHPLC（カラム：シンメトリー（Symmetry；登録商標）C18 5 $\mu$ m 19mm x 100mm、溶媒：MeOH/0.1% HCOOH-H<sub>2</sub>O=10/90（0 min）- 10/90（1 min）-100/0（9 min）- 100/0（12 min）、流速：30 mL/min）にて分取精製を行い、メチル-(3R, 4S)-1-({4-[(1, 4-ベンゾチアゾロ-5-イルアミノ)カルボニル]ビフェニル2-イル}メチル)-4-(4-クロロフェニル)ピロリジン-3-カルボキシラート0.4 mgを得た。

#### 実施例 198～232

実施例 197 と同様にして後記表に示される実施例 198～232 の化合物を得た。

前記参考例化合物及び実施例化合物の構造式と物理化学的性状を後記表 1～38 に示す。また、後記表 39 及び 40 に記載した化合物は、前記参考例、実施例又は製造法に記載の方法とほぼ同様にして、或いはそれらの方法に当業者に自明の若干の変法を適用することにより、容易に製造することができる。なお、表中の記号は以下の意味を有する。

R f：参考例番号、E x：実施例番号、N o：化合物番号、Structure：構造式、salt：塩（2HCl：2塩酸塩、記載のないものは遊離体を示す）、Me：メチル基、E

t : エチル基、Ac : アセチル基、iPr : イソプロピル基、nPr : ノルマルプロピル基、tBu : t-ブチル基、Boc : t-ブトキシカルボニル基、Ph : フェニル基、Ts : p-トルエンスルホニル基、Ms : メタンスルホニル基、DATA : 物性データ、NMR : 核磁気共鳴スペクトル (TMS 内部標準:  $^1\text{H}$  NMR: 400MHz 若しくは 300MHz, 特に記載しない場合の測定溶媒: DMSO- $d_6$ )、FP : FAB-MS ( $M+H$ ) $^+$ 、H : 下記 HPLC 条件での HPLC 上の保持時間 [分]、  
条件

カラム : ワコーシル-II (Wakosil-II) 5C18 AR 2mm x 30mm、溶媒 : MeOH/5mM トリフルオロ酢酸-H<sub>2</sub>O=10/90 (0min)-100/0 (4.0min)-100/0 (4.5min)、流速 : 1.2 mL/min

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れたカプサイシン受容体 VR1 活性化抑制作用を有することから、医薬、特に、神経因性疼痛や炎症性疼痛を始めとする各種疼痛、片頭痛や群発頭痛などの頭痛、掻痒、過活動膀胱や間質性膀胱炎などの膀胱疾患の治療剤として有用である。

本発明化合物の優れたカプサイシン受容体 VR1 活性化抑制作用は、以下に示す試験方法により確認された。

#### (試験例1)

##### [VR1 安定発現細胞を用いた受容体結合試験]

##### 1) ヒト VR1 安定発現細胞の構築

ヒト VR1 をコードする全長 cDNA は以下の方法で取得した。初めに、ヒト脳 mRNA を逆転写酵素を用いて逆転写させ、first strand cDNA を合成した。次に、この first strand cDNA を鋳型とし、Taq DNA ポリメラーゼを用いて、ホットスタート (Hot Start) 法による PCR を行なった。前記 PCR は、センスプライマーとして公知のヒト VR1 cDNA 配列 (Genbank AJ277028.1) の第 424 番～第 443 番の塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、アンチセンスプライマーとして第 3082 番～第 3100 番の塩基配列の相補鎖配列からなるオリゴヌクレオチドを用い、最初に 98°C (1 分間) で熱変性を行なった後、98°C (15 秒間) / 63°C (30 秒間) / 72°C (3 分間) からなるサイクルを 35 回繰り返した。

増幅された DNA 断片は、pCR-XL-TOPO ベクター (TOPO XL PCR Cloning Kit; インビトロジェン社、米国) を用いてクローニングを行なった。得られたプラスミド DNA を制限酵素 EcoRI で消化して、ヒト VR1-cDNA のみを単離した後、pcDNA3.1(+) プラスミド (インビトロジェン社、米国) に組み込んだ。なお、以上の遺伝子工学的操作については、公知の方法 (Sambrook, J. et al, Molecular Cloning-A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, 2001) 、および各試薬に添付の指示書に従った。

次に、得られたpcDNA3.1-VR1をHEK293細胞又はCHO-K1細胞に導入した。

VR1/HEK293細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリン及び400  $\mu$ g/ml G418を含むDMEM培地 (インビトロジェン社、米国) を用いて、VR1/CHO細胞を10% FBS、100  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン、100 U/ml ペニシリン及び400  $\mu$ g/ml G418を含むHumF12培地 (インビトロジェン社、米国) を用いてそれぞれ選択し、受容体安定発現細胞株を作製した。受容体安定発現細胞はそれぞれ上記培地中で継代した。

## 2) 膜標品の作製

上記VR1/HEK293細胞をシャーレで大量に培養した後培地を除去し、氷冷PBSを加えて掻き取った。1000 rpm、4°Cで10分間遠心し、得られた沈渣にホモジナイズ用緩衝液 (25 mM Tris-HCl、220 mM ショ糖、pH 7.4) を加えてホモジナイズした後、2,200 rpm、4°Cで10分間遠心した。得られた上清を30,000 x g、4°Cで20分間遠心し、得られた沈渣に25 mM Tris-HCl、pH 7.4を加え、30,000 x g、4°Cで20分間遠心する操作を2回繰り返した。得られた沈渣を25 mM Tris-HCl、pH 7.4に懸濁し、蛋白濃度をプロテインアッセイ染色液 (パイオ・ラッド社、米国) を用いて決定した。作成した膜標品は-80°Cにて保存した。

## 3) 受容体結合試験

[Neurosci. 57: 747-757 (1993)]の方法を改変して実施した。アッセイ用緩衝液 (25 mM Tris-HCl、0.025% BSA、pH 7.4) 147  $\mu$ l、試験化合物3  $\mu$ l、 $[^3\text{H}]$  RTX 50  $\mu$ l (約50,000 dpm; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国)、前述膜標品100  $\mu$ l (蛋白量約25  $\mu$ g)を混合し、37°Cで60分間インキュベートした後、氷上で10分間インキュベートした。氷冷した $\alpha_1$  acid protein (AGP; シグマ社) を200  $\mu$ g/50  $\mu$ l加え、さらに5分間インキュベートした。インキュベーションの終了は、反応液

をGF/Bフィルター（パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）を用いて急速濾過することにより行った。氷冷した25 mM トリス塩酸緩衝液（pH 7.4）で7回洗浄した後、フィルターの放射活性を液体シンチレーションカウンター（2500TR; パーカー社、米国）にて測定した。特異結合は[3H]RTXとVR 1受容体安定発現細胞膜画分との全結合量のうち、1  $\mu$ M RTXによって置換された部分をVR1受容体に由来する特異的結合とみなした。試験化合物の評価は以下のようにして行った。すなわち、化合物添加時の結合減少量を、RTX添加時の結合減少量を100%とした時の相対値として求めた。次いで、 $IC_{50}$ 値をロジスティック（Logistic）回帰法により算出した。

例えば、実施例1、7、21、33、60、71、78、85、87、110、117、122、123、129、130、143、163、170、181及び195の化合物は1  $\mu$ M以下の $IC_{50}$ 値を示した。本試験により、本発明化合物がVR 1受容体親和性を有することが確認された。

#### （試験例2）

##### 〔VR 1安定発現細胞を用いた $^{45}Ca$ 取り込み試験〕

VR1/CHO細胞をウェル当たり30,000細胞の密度で96穴白色培養プレート中に播種した。上記培地中で24時間培養後、培地をアッセイ用緩衝液（PBS、0.1 mM  $CaCl_2$ 、1 mM  $MgCl_2$ 、10 mM HEPES、10 mM グルコース、0.025% BSA、pH 7.4）25  $\mu$ lに置換し、37°Cで10分間インキュベートした。約4kBqの $^{45}Ca$ 、最終濃度が300 nMになるよう調整したカプサイシン（シグマ社、米国）及び試験化合物の混合液25  $\mu$ lをウェルに添加し、37°Cで10分間インキュベートした。混合液を洗浄用緩衝液（PBS、0.1 mM  $CaCl_2$ 、1 mM  $MgCl_2$ ）で3回洗浄し、0.1N NaOH 17  $\mu$ l及び100  $\mu$ lの液体シンチレーター（マイクロシンチ-PS; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）を添加し、放射活性をマイクロプレート用シンチレーションカウンター（トップカウント; パーキンエルマーライフサイエンス社、米国）で測定した。カプサイシンにより生じるVR 1受容体特異的 $^{45}Ca$ 取り込みは、300 nM カプサイシン刺激時の細胞内全 $^{45}Ca$ 取り込み量のうち、アンタゴニストである10  $\mu$ M カプサゼピン（シグマ社、米国）によって減少した量とした。試験化合物の評価は以下のようにして行った。すなわち、化合物添加時の取り込み減少量を、カプサゼピン添加時の特異的取り込み減少量を100%とした時の相対値として求め

た。次いで、 $IC_{50}$ 値をロジスティック (Logistic) 回帰法により算出した。

その結果、本発明化合物はVR1を介した $^{45}Ca$ 取り込みに対して強い抑制作用を示した。

(試験例3)

[カプサイシンテスト]

[Neuropharmacol. 31: 1279-1285 (1992)]に従い実施した。マウス (ddY、雄性、4-5週齢) の足裏にカプサイシン  $1.6 \mu g$ を投与すると肢舐め行動を誘引する。投与後5分間の肢舐め行動発現時間を計測することにより、疼痛行動抑制作用を評価した。試験化合物はカプサイシン投与の30分前に腹腔内投与、若しくは45分前に経口投与した。試験化合物の評価は、溶媒投与群における肢舐め行動発現時間を100%とした際の、試験化合物投与群の各阻害率を求めることにより行った。

その結果、本発明化合物は、腹腔内投与においても経口投与においても、強い疼痛行動抑制作用を示した。代表的な実施例化合物につき、経口投与群 (30mg/kg) の阻害率を下記表41に示す。

(表41)

化合物	阻害率 (%)	化合物	阻害率 (%)
実施例 33	66	実施例 123	69
実施例 78	76	実施例 129	91
実施例 85	86	実施例 130	62
実施例 87	67	実施例 170	68
対照化合物 <sup>1)</sup>	17 (26 <sup>2)</sup> )		

<sup>1)</sup>特許文献3 example115の化合物。 <sup>2)</sup>100mg/kg経口投与時の値。

一方、前記特許文献3記載のexample115の化合物は、本試験において100mg/kgの投与量においても有為な抑制作用を示さなかった。

試験例1乃至3の結果、本発明化合物はVR1受容体活性化抑制に基づく、顕著な疼痛抑制作用を示したことから、有効な抗鎮痛薬となり得ることが期待される。

一般式(I)で示される本発明化合物やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、可溶化剤、又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等であって、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。

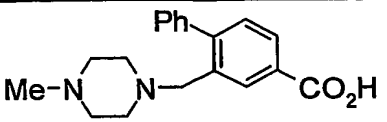
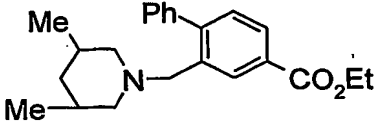
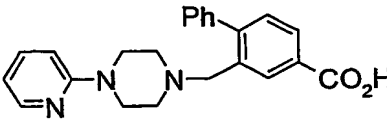
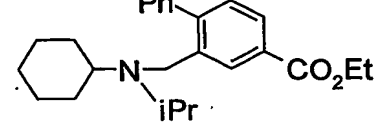
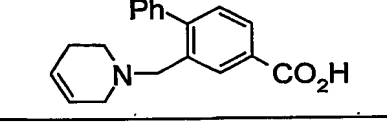
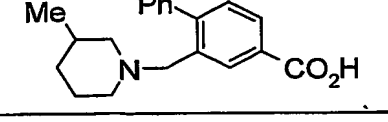
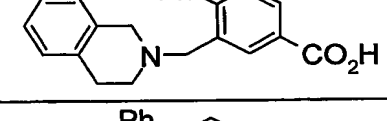
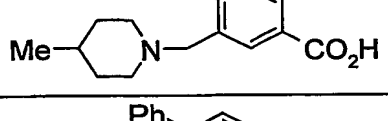
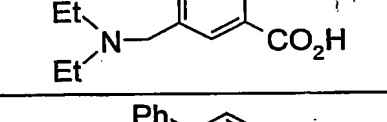
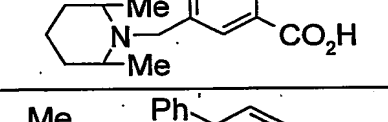
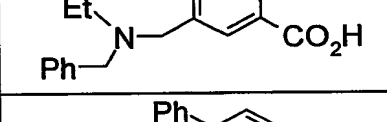
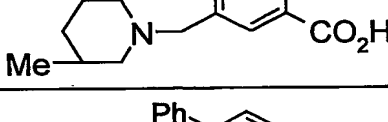
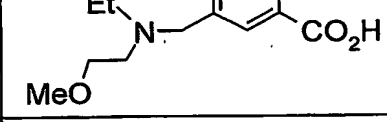
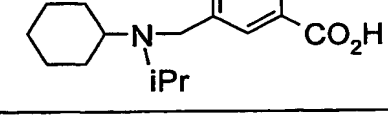
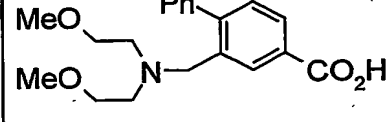
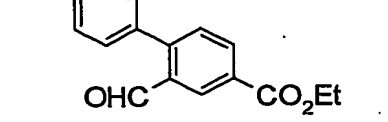
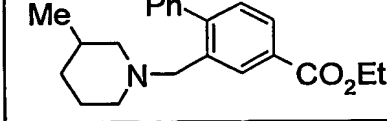
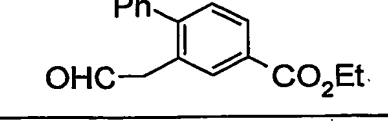
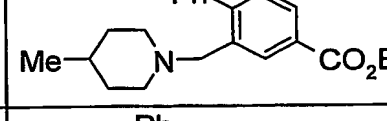
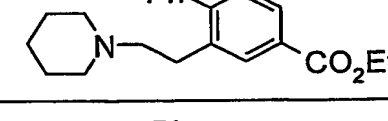
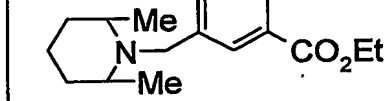
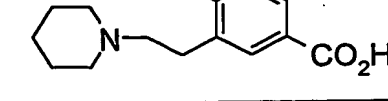
このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人 1 日当たり経口で 0.1～500 mg、非経口で 0.01～100 mg であり、これを 1 回或いは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

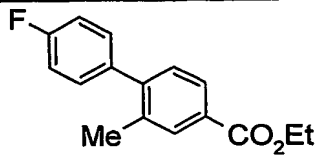
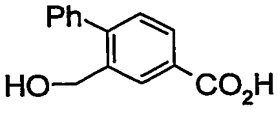
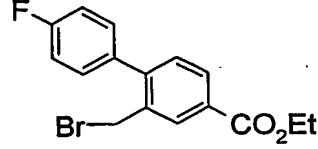
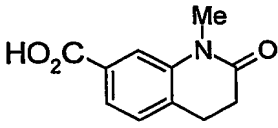
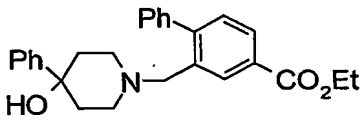
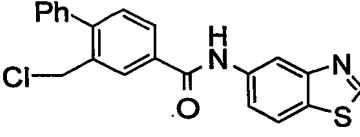
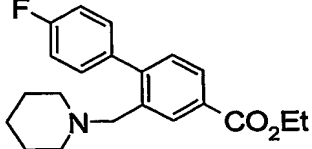
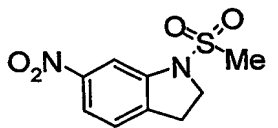
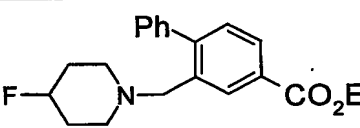
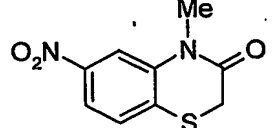
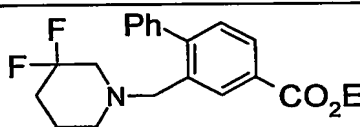
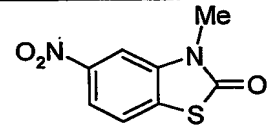
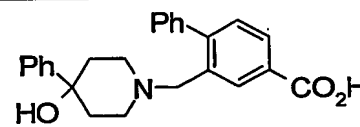
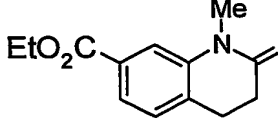
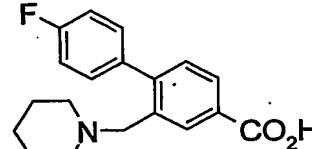
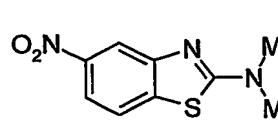
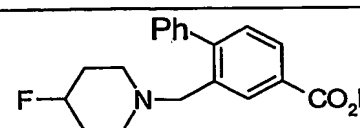
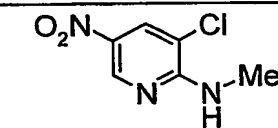
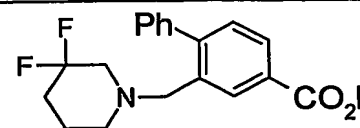
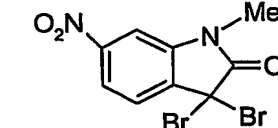
(表 1)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
1		FAB-MS 241 (M+H) <sup>+</sup>	12		FAB-MS 372 (M+H) <sup>+</sup>
2		FAB-MS 319 (M+H) <sup>+</sup>	13		FAB-MS 312 (M+H) <sup>+</sup>
3		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>	14		FAB-MS 374 (M+H) <sup>+</sup>
4		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>	15		FAB-MS 342 (M+H) <sup>+</sup>
5		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>	16		FAB-MS 372 (M+H) <sup>+</sup>
6		FAB-MS 367 (M+H) <sup>+</sup>	17		FAB-MS 296 (M+H) <sup>+</sup>
7		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>	18		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>
8		FAB-MS 326 (M+H) <sup>+</sup>	19		FAB-MS 282 (M+H) <sup>+</sup>
9		FAB-MS 339 (M+H) <sup>+</sup>	20		FAB-MS 339 (M+H) <sup>+</sup>
10		FAB-MS 402 (M+H) <sup>+</sup>	21		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>
11		FAB-MS 322 (M+H) <sup>+</sup>	22		FAB-MS 298 (M+H) <sup>+</sup>

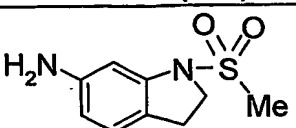
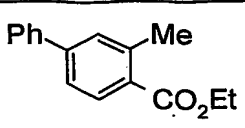
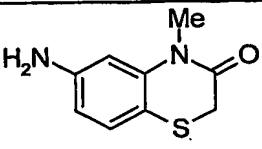
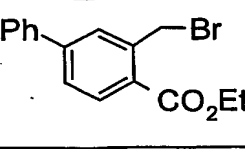
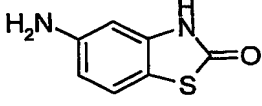
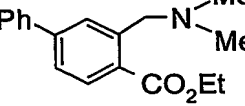
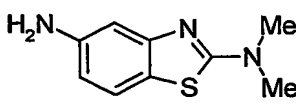
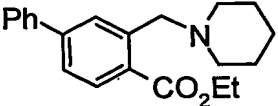
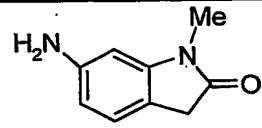
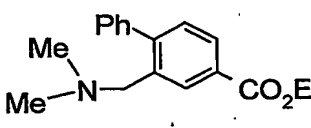
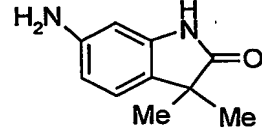
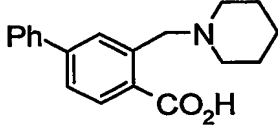
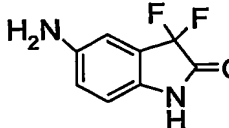
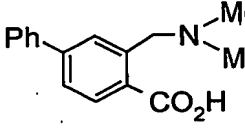
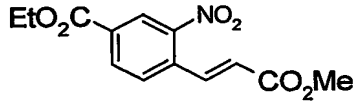
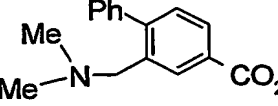
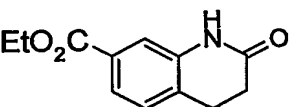
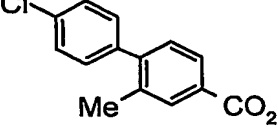
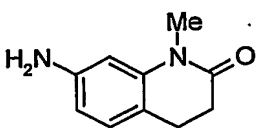
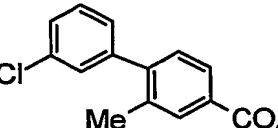
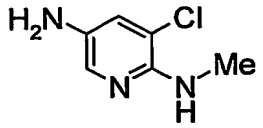
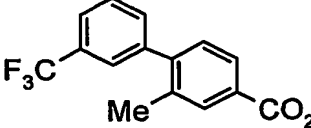
(表 2)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
23		FAB-MS 311 (M+H) <sup>+</sup>	34		FAB-MS 352 (M+H) <sup>+</sup>
24		FAB-MS 374 (M+H) <sup>+</sup>	35		FAB-MS 380 (M+H) <sup>+</sup>
25		FAB-MS 294 (M+H) <sup>+</sup>	36		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>
26		FAB-MS 344 (M+H) <sup>+</sup>	37		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>
27		FAB-MS 284 (M+H) <sup>+</sup>	38		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>
28		FAB-MS 346 (M+H) <sup>+</sup>	39		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>
29		FAB-MS 314 (M+H) <sup>+</sup>	40		FAB-MS 352 (M+H) <sup>+</sup>
30		FAB-MS 344 (M+H) <sup>+</sup>	41		FAB-MS 254 M <sup>-</sup>
31		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>	42		FAB-MS 269 (M+H) <sup>+</sup>
32		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>	43		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>
33		FAB-MS 352 (M+H) <sup>+</sup>	44		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>

(表 3)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
45		FAB-MS 259 (M+H) <sup>+</sup>	55		FAB-MS 227 (M+H) <sup>-</sup>
46		FAB-MS 337 (M+H) <sup>+</sup>	56		FAB-MS 206 (M+H) <sup>+</sup>
47		FAB-MS 416 (M+H) <sup>+</sup>	57		FAB-MS 379 (M+H) <sup>+</sup>
48		FAB-MS 342 (M+H) <sup>+</sup>	58		FAB-MS 242 M <sup>+</sup>
49		FAB-MS 342 (M+H) <sup>+</sup>	59		FAB-MS 224 M <sup>-</sup>
50		FAB-MS 360 (M+H) <sup>+</sup>	60		FAB-MS 211 (M+H) <sup>+</sup>
51		FAB-MS 388 (M+H) <sup>+</sup>	61		FAB-MS 234 (M+H) <sup>+</sup>
52		FAB-MS 314 (M+H) <sup>+</sup>	62		ESI-MS 224 (M+H) <sup>+</sup>
53		FAB-MS 314 (M+H) <sup>+</sup>	63		FAB-MS 188 (M+H) <sup>+</sup>
54		FAB-MS 332 (M+H) <sup>+</sup>	64		EI-MS 350 M <sup>+</sup>

(表 4)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
65		FAB-MS 213 (M+H) <sup>+</sup>	76		FAB-MS 241 (M+H) <sup>+</sup>
66		FAB-MS 193 (M-H) <sup>-</sup>	77		EI-MS 318, 320 M <sup>+</sup>
67		EI-MS 166 M <sup>+</sup>	78		FAB-MS 284 (M+H) <sup>+</sup>
68		EI-MS 193 M <sup>+</sup>	79		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>
69		EI-MS 162 M <sup>+</sup>	80		FAB-MS 284 (M+H) <sup>+</sup>
70		FAB-MS 177 (M+H) <sup>+</sup>	81		FAB-MS 296 (M+H) <sup>+</sup>
71		FAB-MS 185 (M+H) <sup>+</sup>	82		FAB-MS 254 (M-H) <sup>-</sup>
72		FAB-MS 280 (M+H) <sup>+</sup>	83		FAB-MS 256 (M+H) <sup>+</sup>
73		FAB-MS 220 (M+H) <sup>+</sup>	84		FAB-MS 275 (M+H) <sup>+</sup>
74		ESI-MS 177 (M+H) <sup>+</sup>	85		FAB-MS 275 (M+H) <sup>+</sup>
75		FAB-MS 158 (M+H) <sup>+</sup>	86		FAB-MS 309 (M+H) <sup>+</sup>

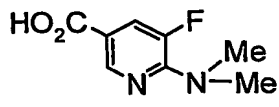
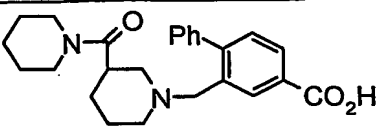
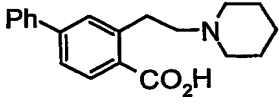
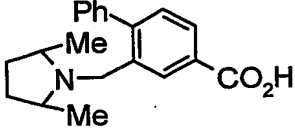
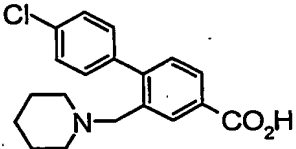
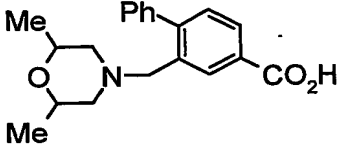
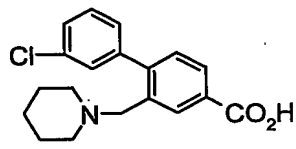
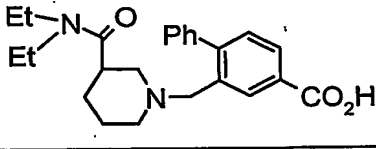
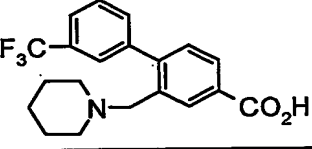
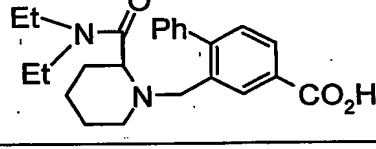
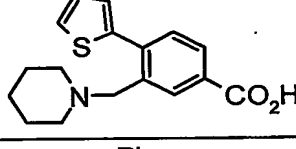
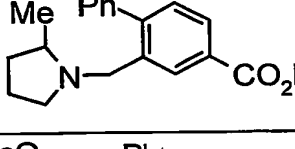
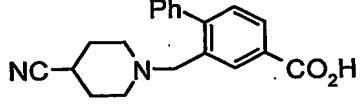
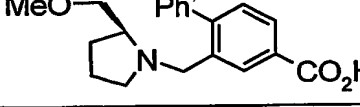
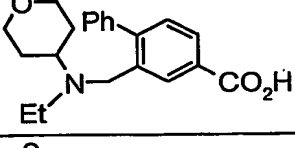
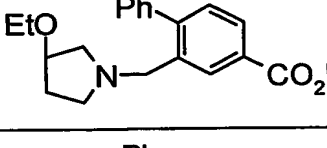
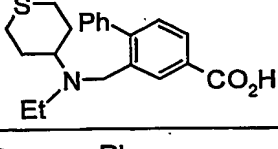
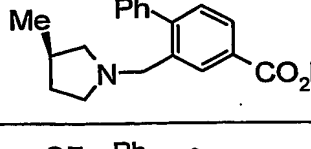
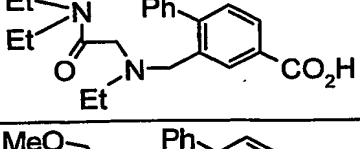
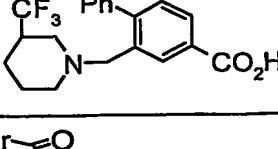
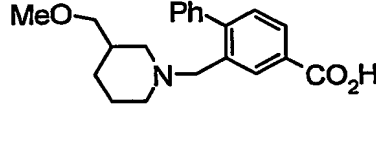
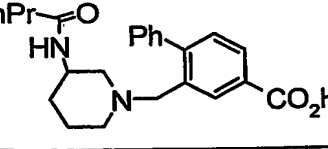
(表 5)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
87		FAB-MS 247 (M+H) <sup>+</sup>	98		FAB-MS 392 (M+H) <sup>+</sup>
88		FAB-MS 275 (M+H) <sup>+</sup>	99		FAB-MS 330 (M+H) <sup>+</sup>
89		FAB-MS 275 (M+H) <sup>+</sup>	100		FAB-MS 349 (M+H) <sup>+</sup>
90		NMR δ 1.32-1.40 (3H,m), 4.30-4.40 (2H,m), 4.68 (2H,brs), 7.38- 8.20 (7H,m)	101		FAB-MS 368 (M+H) <sup>+</sup>
91		NMR δ 1.30-1.40 (3H,m), 4.30- 4.44 (2H,m), 4.67 (2H,brs), 7.40-8.25 (7H,m)	102		FAB-MS 435 (M+H) <sup>+</sup>
92		NMR δ 1.30-1.40 (3H,m), 4.30- 4.44 (2H,m), 4.66 (2H,brs), 7.46-8.25 (7H,m)	103		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>
93		NMR δ 1.29-1.40 (3H,m), 4.29- 4.44 (2H,m), 4.87 (2H,brs), 7.23-8.24 (6H,m)	104		FAB-MS 354 (M+H) <sup>+</sup>
94		FAB-MS 353(M+H) <sup>+</sup> 355(M+H) <sup>+</sup>	105		FAB-MS 423 (M+H) <sup>+</sup>
95		GC-MS 336M <sup>+</sup> 338M <sup>+</sup>	106		FAB-MS 423 (M+H) <sup>+</sup>
96		FAB-MS 358 (M+H) <sup>+</sup>	107		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>
97		FAB-MS 358 (M+H) <sup>+</sup>	108		FAB-MS 354 (M+H) <sup>+</sup>

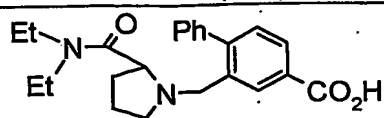
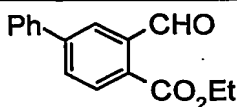
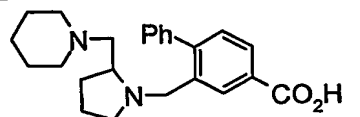
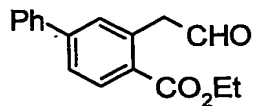
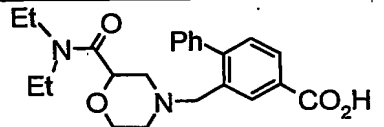
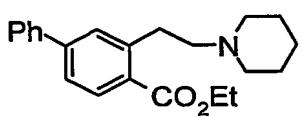
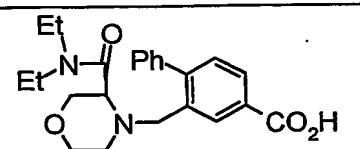
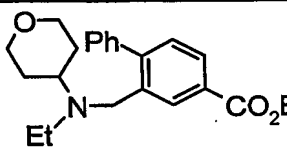
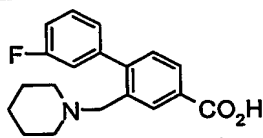
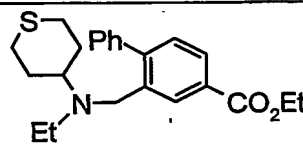
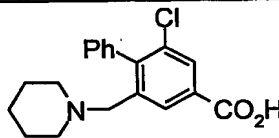
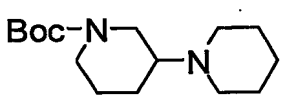
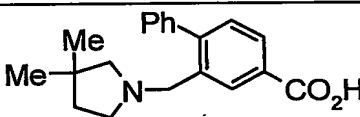
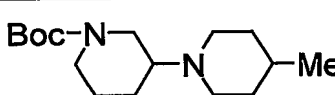
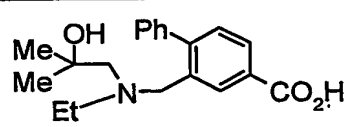
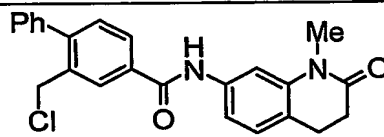
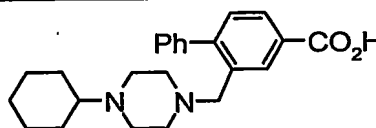
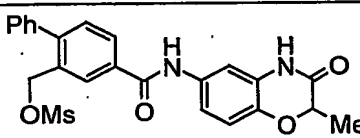
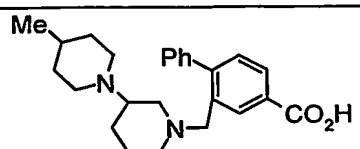
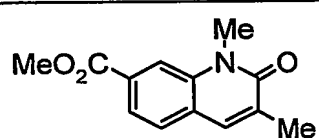
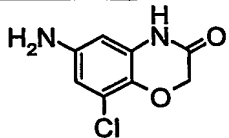
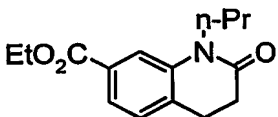
(表 6)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
109		FAB-MS 354 (M+H) <sup>+</sup>	120		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>
110		FAB-MS 324 (M+H) <sup>+</sup>	121		FAB-MS 356 (M+H) <sup>+</sup>
111		FAB-MS 392 (M+H) <sup>+</sup>	122		FAB-MS 407 (M+H) <sup>+</sup>
112		FAB-MS 409 (M+H) <sup>+</sup>	123		FAB-MS 421 (M+H) <sup>+</sup>
113		FAB-MS 469 (M+H) <sup>+</sup>	124		FAB-MS 397 (M+H) <sup>+</sup>
114		FAB-MS 409 (M+H) <sup>+</sup>	125		FAB-MS 282 M <sup>-</sup>
115		FAB-MS 407 (M+H) <sup>+</sup>	126		FAB-MS 218 (M+H) <sup>+</sup>
116		FAB-MS 425 (M+H) <sup>+</sup>	127		FAB-MS 234 (M+H) <sup>+</sup>
117		FAB-MS 425 (M+H) <sup>+</sup>	128		FAB-MS 220 (M+H) <sup>+</sup>
118		FAB-MS 342 (M+H) <sup>+</sup>	129		ESI-MS 245,247 (M+H) <sup>+</sup>
119		FAB-MS 358 (M+H) <sup>+</sup>	130		ESI-MS 201 (M+H) <sup>+</sup>

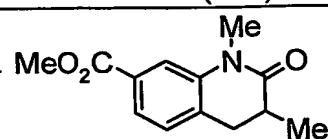
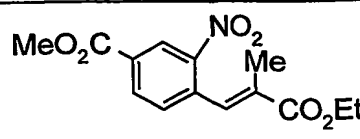
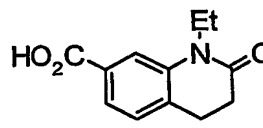
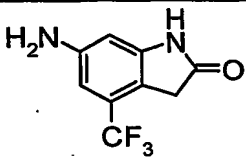
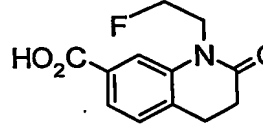
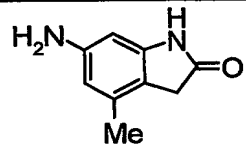
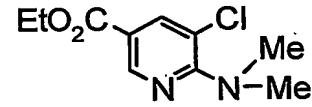
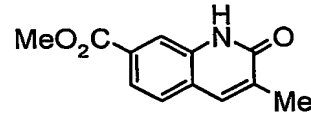
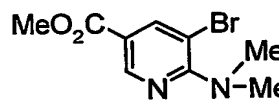
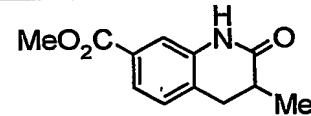
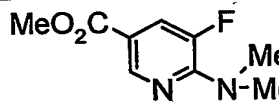
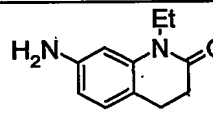
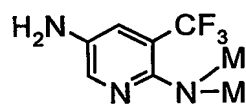
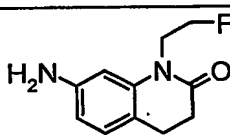
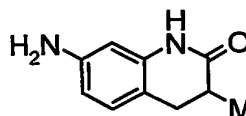
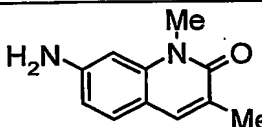
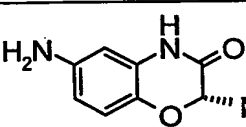
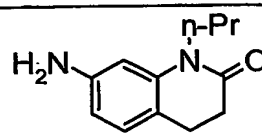
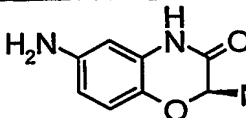
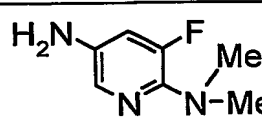
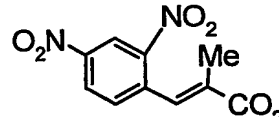
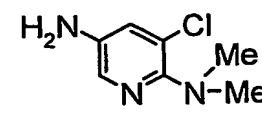
(表 7)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
131		ESI-MS 185 (M+H) <sup>+</sup>	142		FAB-MS 407 (M+H) <sup>+</sup>
132		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>	143		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>
133		FAB-MS 330 (M+H) <sup>+</sup>	144		FAB-MS 326 (M+H) <sup>+</sup>
134		FAB-MS 330 (M+H) <sup>+</sup>	145		FAB-MS 395 (M+H) <sup>+</sup>
135		FAB-MS 364 (M+H) <sup>+</sup>	146		FAB-MS 395 (M+H) <sup>+</sup>
136		FAB-MS 302 (M+H) <sup>+</sup>	147		FAB-MS 296 (M+H) <sup>+</sup>
137		FAB-MS 321 (M+H) <sup>+</sup>	148		FAB-MS 326 (M+H) <sup>+</sup>
138		FAB-MS 340 (M+H) <sup>+</sup>	149		FAB-MS 326 (M+H) <sup>+</sup>
139		FAB-MS 356 (M+2H) <sup>+</sup>	150		FAB-MS 296 (M+H) <sup>+</sup>
140		FAB-MS 369 (M+H) <sup>+</sup>	151		FAB-MS 364 (M+H) <sup>+</sup>
141		FAB-MS 340 (M+H) <sup>+</sup>	152		FAB-MS 381 (M+H) <sup>+</sup>

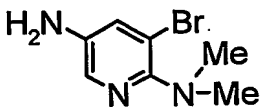
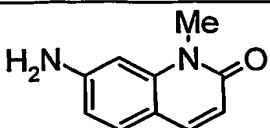
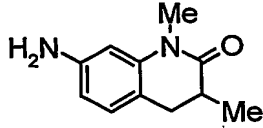
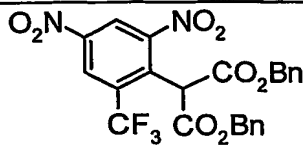
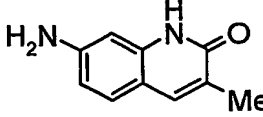
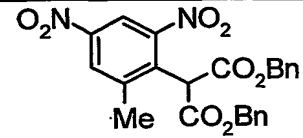
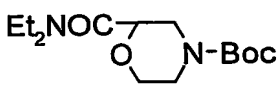
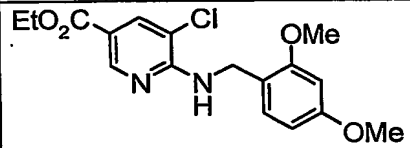
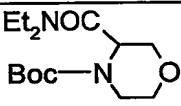
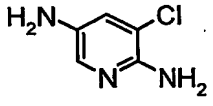
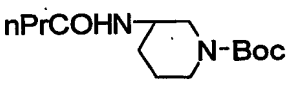
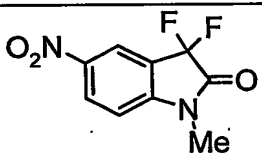
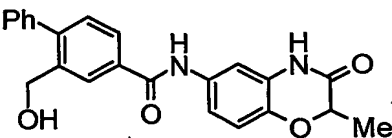
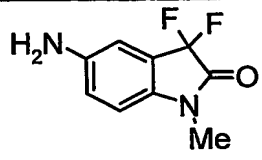
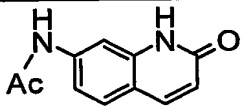
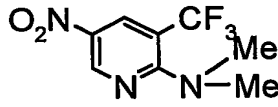
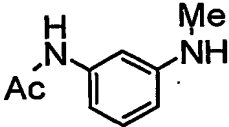
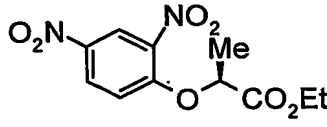
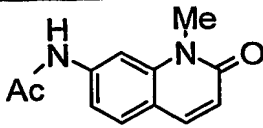
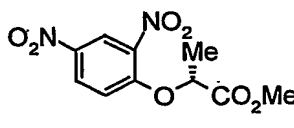
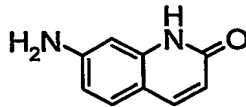
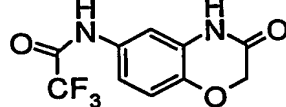
(表 8)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
153		FAB-MS 381 (M+H) <sup>+</sup>	164		FAB-MS 254 M <sup>+</sup>
154		FAB-MS 379 (M+H) <sup>+</sup>	165		FAB-MS 269 (M+H) <sup>+</sup>
155		FAB-MS 397 (M+H) <sup>+</sup>	166		FAB-MS 338 (M+H) <sup>+</sup>
156		FAB-MS 397 (M+H) <sup>+</sup>	167		FAB-MS 368 (M+H) <sup>+</sup>
157		FAB-MS 314 (M+H) <sup>+</sup>	168		FAB-MS 384 (M+H) <sup>+</sup>
158		FAB-MS 330 (M+H) <sup>+</sup>	169		FAB-MS 269 (M+H) <sup>+</sup>
159		FAB-MS 310 (M+H) <sup>+</sup>	170		FAB-MS 283 (M+H) <sup>+</sup>
160		FAB-MS 328 (M+H) <sup>+</sup>	171		ESI-MS 405 (M+H) <sup>+</sup>
161		FAB-MS 379 (M+H) <sup>+</sup>	172		FAB-MS 467 (M+H) <sup>+</sup>
162		FAB-MS 393 (M+H) <sup>+</sup>	173		FAB-MS 232 (M+H) <sup>+</sup>
163		FAB-MS 198 M <sup>+</sup>	174		FAB-MS 262 (M+H) <sup>+</sup>

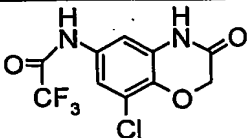
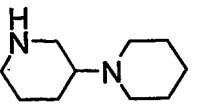
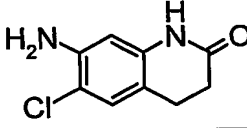
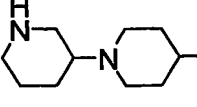
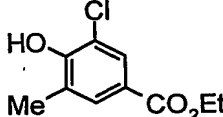
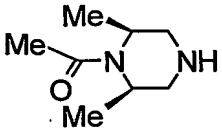
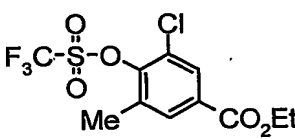
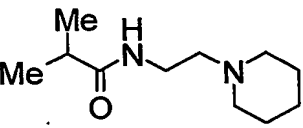
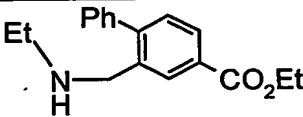
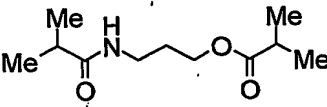
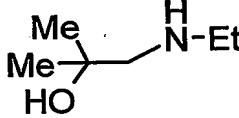
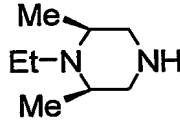
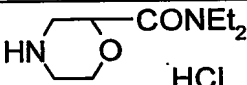
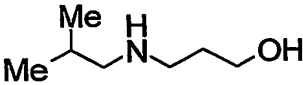
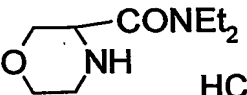
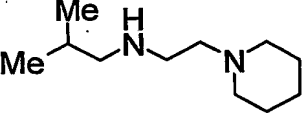
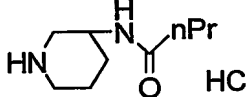
(表 9)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
175		FAB-MS 234 (M+H) <sup>+</sup>	186		FAB-MS 294 (M+H) <sup>+</sup>
176		ESI-MS 220 (M+H) <sup>+</sup>	187		ESI-MS 217 (M+H) <sup>+</sup>
177		ESI-MS 238 (M+H) <sup>+</sup>	188		FAB-MS 162 (M+H) <sup>+</sup>
178		ESI-MS 230 (M+H) <sup>+</sup>	189		FAB-MS 218 (M+H) <sup>+</sup>
179		ESI-MS 259,261 (M+H) <sup>+</sup>	190		FAB-MS 220 (M+H) <sup>+</sup>
180		ESI-MS 199 (M+H) <sup>+</sup>	191		ESI-MS 191 (M+H) <sup>+</sup>
181		ESI-MS 206 (M+H) <sup>+</sup>	192		ESI-MS 209 (M+H) <sup>+</sup>
182		FAB-MS 177 (M+H) <sup>+</sup>	193		FAB-MS 189 (M+H) <sup>+</sup>
183		FAB-MS 179 (M+H) <sup>+</sup>	194		FAB-MS 205 (M+H) <sup>+</sup>
184		FAB-MS 179 (M+H) <sup>+</sup>	195		ESI-MS 156 (M+H) <sup>+</sup>
185		ESI-MS 281 (M+H) <sup>+</sup>	196		ESI-MS 172 (M+H) <sup>+</sup>

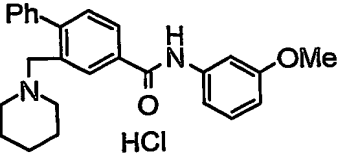
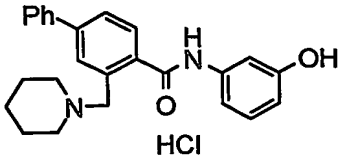
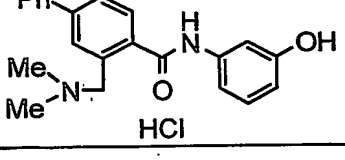
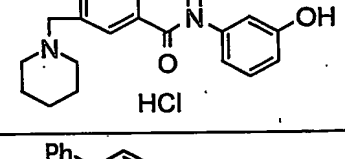
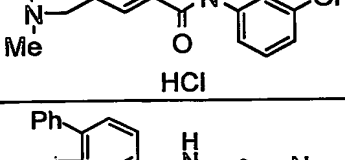
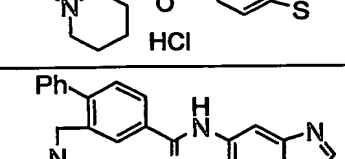
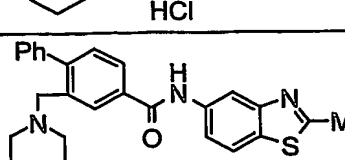
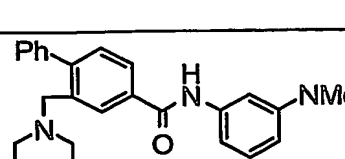
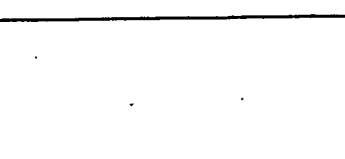
(表 10)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
197		ESI-MS 216,218 (M+H) <sup>+</sup>	208		EI-MS 174 M <sup>+</sup>
198		EI-MS 190 M <sup>+</sup>	209		ESI-MS 517 (M-H) <sup>-</sup>
199		FAB-MS 175 (M+H) <sup>+</sup>	210		FAB-MS 465 (M+H) <sup>+</sup>
200		FAB-MS 287 (M+H) <sup>+</sup>	211		ESI-MS 351 (M+H) <sup>+</sup>
201		FAB-MS 287 (M+H) <sup>+</sup>	212		ESI-MS 144 (M+H) <sup>+</sup>
202		FAB-MS 271 (M+H) <sup>+</sup>	213		FAB-MS 229 (M+H) <sup>+</sup>
203		FAB-MS 389 (M+H) <sup>+</sup>	214		EI-MS 198 M <sup>+</sup>
204		FAB-MS 203 (M+H) <sup>+</sup>	215		FAB-MS 236 (M+H) <sup>+</sup>
205		FAB-MS 165 (M+H) <sup>+</sup>	216		FAB-MS 285 (M+H) <sup>+</sup>
206		EI-MS 216 M <sup>+</sup>	217		FAB-MS 271 (M+H) <sup>+</sup>
207		EI-MS 160 M <sup>+</sup>	218		FAB-MS 261 (M+H) <sup>+</sup>

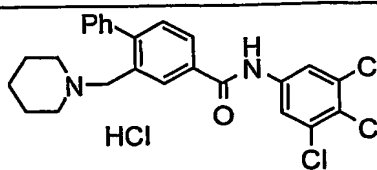
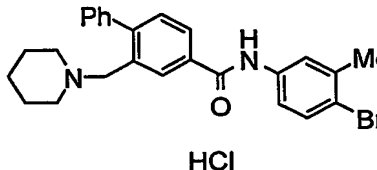
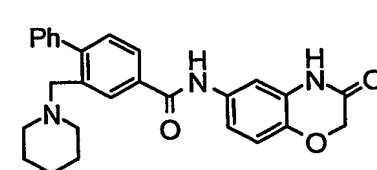
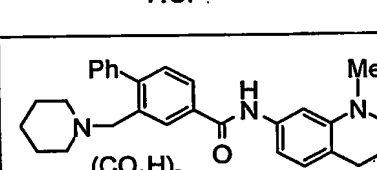
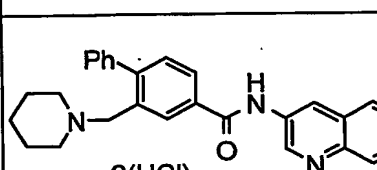
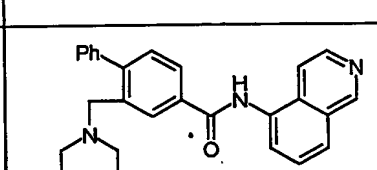
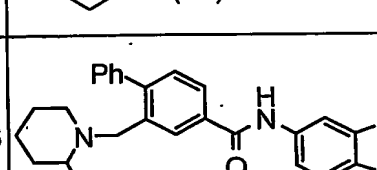
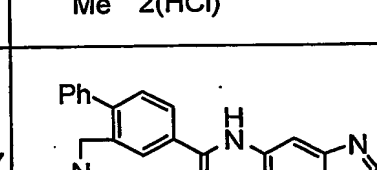
(表 1 1)

Rf	Structure(salt)	DATA	Rf	Structure(salt)	DATA
219		FAB-MS 293 (M-H) <sup>-</sup>	228	 2(HCl)	FAB-MS 169 (M+H) <sup>+</sup>
220		EI-MS 196 M <sup>+</sup>	229	 Me 2(HCl)	EI-MS 182 M <sup>+</sup>
221		FAB-MS 215 (M+H) <sup>+</sup>	230		GC-MS 156 M <sup>+</sup>
222		NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1.33 (3H,t, J=5.1Hz), 2.47 (3H, s), 4.35 (2H,q,J=5.1Hz) , 8.03 (1H,s), 8.04 (1H,s)	231		FAB-MS 199 (M+H) <sup>+</sup>
223		FAB-MS 284 (M+H) <sup>+</sup>	232		FAB-MS 216 (M+H) <sup>+</sup>
224		FAB-MS 118 (M+H) <sup>+</sup>	233		GC-MS 142 M <sup>+</sup>
225	 CONEt <sub>2</sub> HCl	FAB-MS 187 (M+H) <sup>+</sup>	234		FAB-MS 132 (M+H) <sup>+</sup>
226	 CONEt <sub>2</sub> HCl	FAB-MS 187 (M+H) <sup>+</sup>	235		LC-MS 185 (M+H) <sup>+</sup>
227	 H N <sup>Pr</sup> O HCl	FAB-MS 171 (M+H) <sup>+</sup>			

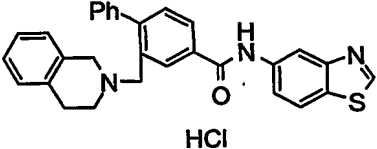
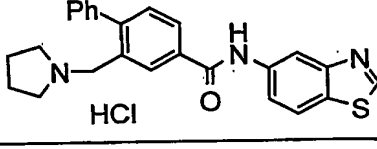
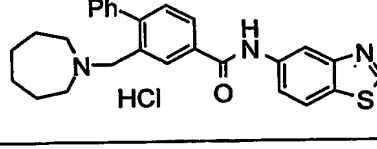
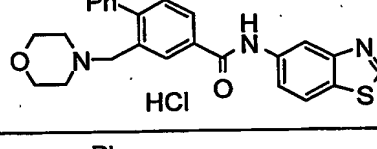
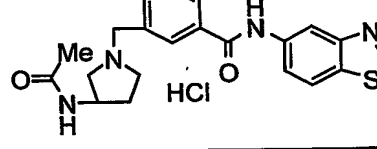
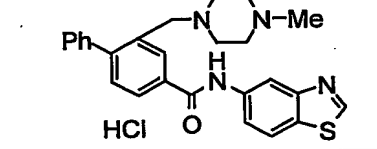
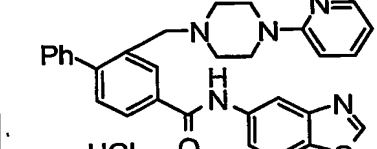
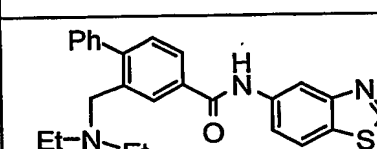
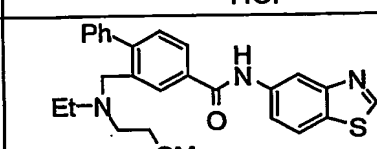
(表 1 2)

Ex	Structure(salt)	DATA
1		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.53-1.63(3H,m), 1.75-1.91(2H,m), 2.54-2.65(2H,m), 3.16-3.25(2H,m), 3.76(3H,s), 4.37(2H,d, J=5.1Hz), 6.70(1H,dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.26(1H,t, J=8.2Hz), 7.37-7.43(2H,m), 7.45-7.58(5H,m), 7.63-7.67(1H,m), 8.02(1H,d, J=7.8Hz), 8.70-8.75(1H,m), 10.22(1H,brs), 10.58(1H,s). FAB-MS: 401(M+H) <sup>+</sup>
2		NMR: $\delta$ 1.35-1.49(1H,m), 1.64-1.72(1H,m), 1.75-1.85(4H,m), 2.93-3.06(2H,m), 3.36-3.42(2H,m), 4.47(2H,d, J=5.2Hz), 6.53-6.59(1H,m), 7.11-7.17(2H,m), 7.34(1H,s), 7.43-7.48(1H,m), 7.51-7.57(2H,m), 7.83-8.89(3H,m), 7.91-7.95(1H,m), 8.25(1H,s), 9.52(1H,s), 10.04(1H,brs), 10.56(1H,s). FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup>
3		NMR: $\delta$ 2.79(3H,s), 2.80(3H,s), 4.43(2H,d, J=5.4Hz), 6.54-6.60(1H,m), 7.11-7.21(2H,m), 7.33(1H,s), 7.43-7.48(1H,m), 7.51-7.56(2H,m), 7.84-7.96(4H,m), 8.20(1H,d, J=1.5Hz), 9.56(1H,s), 10.18(1H,brs), 10.60(1H,s). FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup>
4		NMR: $\delta$ 1.19-1.34(1H,m), 1.52-1.63(3H,m), 1.73-1.88(2H,m), 2.53-2.64(2H,m), 3.18-3.24(2H,m), 4.37(2H,d, J=5.4Hz), 6.50-6.55(1H,m), 7.13(1H,t, J=8.1Hz), 7.29-7.33(1H,m), 7.37-7.42(2H,m), 7.44-7.56(5H,m), 8.02(1H,dd, J=8.1, 1.7Hz), 8.67(1H,d, J=1.7Hz), 9.45(1H,s), 10.19(1H,brs), 10.44(1H,s). FAB-MS: 387(M+H) <sup>+</sup>
5		NMR: $\delta$ 2.55(6H,s), 4.38(2H,s), 6.49-6.56(1H,m), 7.13(1H,t, J=8.3Hz), 7.28(1H,d, J=8.3Hz), 7.39(2H,d, J=7.8Hz), 7.43-7.57(5H,m), 8.03(1H,d, J=8.3Hz), 8.54(1H,s), 9.54(1H,s), 10.32(1H,s), 10.36(1H,brs). FAB-MS: 347(M+H) <sup>+</sup>
6		NMR: $\delta$ 1.26-1.42(1H,m), 1.61-1.79(5H,m), 2.72-2.85(2H,m), 3.04-3.13(2H,m), 3.22-3.36(4H,m), 7.39-7.45(3H,m), 7.45-7.50(1H,m), 7.45-7.56(2H,m), 7.90-8.01(2H,m), 8.10-8.16(2H,m), 8.70(1H,d, J=1.9Hz), 9.40(1H,s), 9.97(1H,brs), 10.69(1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
7		NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H,m), 1.52-1.65(3H,m), 1.74-1.93(2H,m), 2.54-2.68(2H,m), 3.18-3.28(2H,m), 4.41(2H,d, J=5.4Hz), 7.42(2H,d, J=6.8Hz), 7.46-7.58(4H,m), 8.02-8.10(2H,m), 8.15(1H,d, J=8.8Hz), 8.79(2H,s), 9.42(1H,s), 10.20(1H,brs), 10.88(1H,brs). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup>
8		NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H,m), 1.52-1.66(3H,m), 1.81-1.97(2H,m), 2.55-2.68(2H,m), 2.81(3H,m), 3.17-3.30(2H,m), 4.39(2H,d, J=4.8Hz), 7.41(2H,d, J=7.4Hz), 7.46-7.58(4H,m), 8.01(2H,s), 8.04(1H,d, J=7.8Hz), 8.63(1H,s), 8.85(1H,s), 10.39(1H,brs), 10.87(1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
9		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.62(3H,m), 1.78-1.92(2H,m), 2.53-2.64(2H,m), 2.90(6H,s), 3.17-3.26(2H,m), 4.37(2H,d, J=5.4Hz), 6.50(1H,dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.15(1H,t, J=8.3Hz), 7.33-7.43(4H,m), 7.45-7.56(4H,m), 8.01(1H,dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.74-8.76(1H,m), 10.34(1H,brs), 10.40(1H,s). FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup>

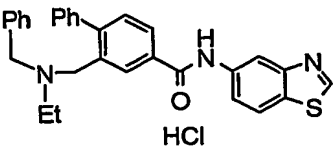
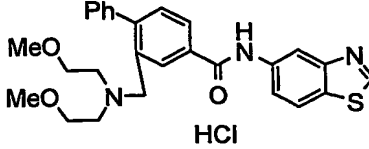
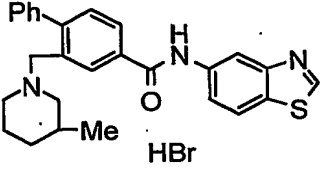
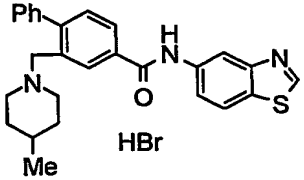
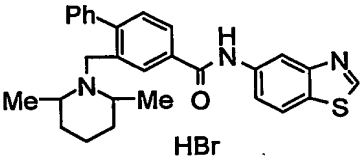
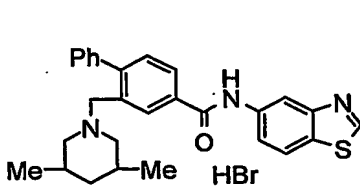
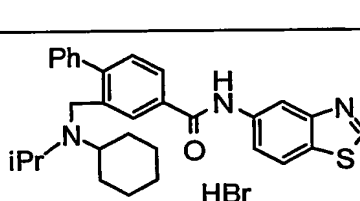
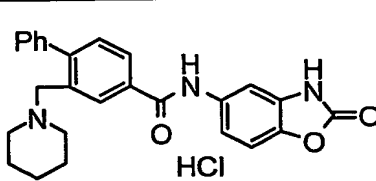
(表 1 3)

Ex	Structure(salt)	DATA
10	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.38(1H, m), 1.52-1.68(3H, m), 1.78-1.96(2H, m), 2.55-2.70(2H, m), 3.18-3.28(2H, m), 4.38(2H, d, J=4.4Hz), 7.39(2H, d, J=7.4Hz), 7.45-7.60(5H, m), 8.02(1H, d, J=7.8Hz), 8.33(2H, s), 8.78(1H, s), 10.07(1H, s). FAB-MS: 473(M+H) <sup>+</sup>
11	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H, m), 1.53-1.63(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.35(3H, s), 2.52-2.66(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 4.37(2H, d, J=6.6Hz), 7.37-7.42(2H, m), 7.46-7.58(5H, m), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.97(1H, d, J=2.5Hz), 8.01(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 8.72(1H, d, J=1.9Hz), 10.17(1H, s), 10.69(1H, s). FAB-MS: 463(M+H) <sup>+</sup>
12	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.53-1.63(3H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.16-3.24(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.3Hz), 4.55(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.8Hz), 7.35(1H, dd, J=8.6, 2.3Hz), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.57(4H, m), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 8.02(1H, dd, J=8.1, 1.7Hz), 8.64(1H, d, J=1.7Hz), 10.04(1H, brs), 10.52(1H, s), 10.81(1H, s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
13	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.33-1.45(2H, br), 1.46-1.57(4H, m), 1.84-1.93(2H, m), 2.43-2.69(7H, m), 2.84(3H, s), 3.19(2H, t, J=5.6Hz), 3.94(2H, brs), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.01-7.08(2H, m), 7.39-7.54(6H, m), 8.02(1H, d, J=7.3Hz), 8.21(1H, s), 10.05(1H, s). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup>
14	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.36(1H, m), 1.52-1.66(3H, m), 1.81-1.97(2H, m), 2.58-2.70(2H, m), 3.18-3.31(2H, m), 4.42(2H, d, J=5.3Hz), 7.39-7.46(2H, m), 7.47-7.59(4H, m), 7.73(1H, t, J=7.8Hz), 7.82(1H, t, J=7.8Hz), 8.07-8.17(3H, m), 8.90(1H, s), 9.20(1H, s), 9.57(1H, s), 10.21(1H, brs), 11.43(1H, s). FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup>
15	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.65(3H, m), 1.76-1.92(2H, m), 2.56-2.68(2H, m), 3.18-3.28(2H, m), 4.41(2H, d, J=4.9Hz), 7.41-7.46(2H, m), 7.48-7.60(4H, m), 7.85-7.93(1H, m), 8.00(1H, d, J=7.3Hz), 8.02-8.22(3H, m), 8.93(1H, s), 9.10-9.18(1H, m), 9.21(1H, d, J=3.9Hz), 10.34(1H, brs), 11.12(1H, s). FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup>
16	 Me 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.03-1.95(6H, m), 2.21-2.74(1H, m), 2.96-3.04(1H, m), 3.18-3.50(1H, m), 3.96-4.05(1H, m), 4.10-4.40(2H, br), 4.91-4.99(1H, m), 7.39-7.59(6H, m), 8.08(2H, d, J=8.3Hz), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.79(2H, brs), 9.41(1H, s), 10.00(1H, br), 10.26(1H, br), 10.89(1H, s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
17	 HCl	NMR: $\delta$ 1.95-2.09(1H, m), 2.32-2.52(1H, m), 2.86-2.99(1H, m), 3.24-3.38(2H, m), 3.56-3.68(1H, m), 4.49(2H, d, J=5.4Hz), 5.45-5.55(1H, m), 5.70-5.80(1H, m), 7.39-7.58(6H, m), 8.02(1H, d, J=8.8, 2.0Hz), 8.10(1H, d, J=7.8, 1.5Hz), 8.16(1H, d, J=8.3Hz), 8.70-8.80(2H, m), 9.41(1H, s), 10.55(1H, brs), 10.81(1H, s). FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup>

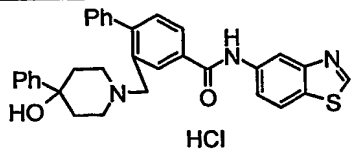
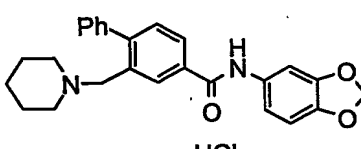
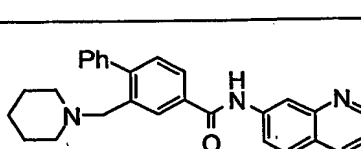
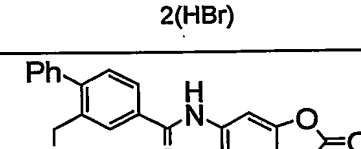
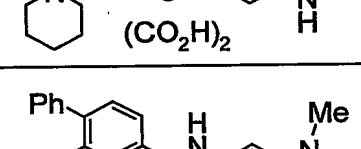
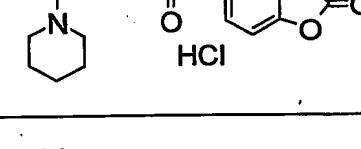
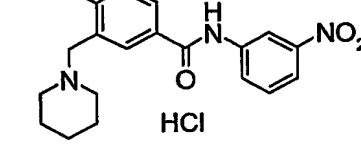
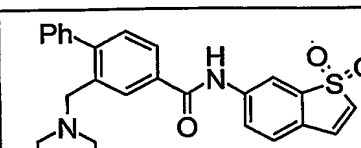
(表 1 4)

Ex	Structure(salt)	DATA
18	 HCl	NMR: $\delta$ 2.75-2.85(1H, m), 3.07-3.26(2H, m), 3.47-3.59(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.27-4.36(1H, m), 4.52-4.64(2H, brs), 7.08(1H, d, J=7.3Hz), 7.13(1H, d, J=7.4Hz), 7.15-7.25(2H, m), 7.53(5H, m), 7.56(1H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.73(2H, s.), 9.40(1H, s), 10.77(2H, brs). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup>
19	 HCl	NMR: $\delta$ 1.72-1.91(4H, m), 2.70-2.82(2H, m), 3.33-3.42(2H, m), 4.48(2H, d, J=5.9Hz), 7.39-7.58(6H, m), 8.03-8.11(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.74-8.82(2H, m), 9.42(1H, s), 10.78-10.89(2H, m). FAB-MS: 414(M+H) <sup>+</sup>
20	 HCl	NMR: $\delta$ 1.35-1.59(6H, m), 1.60-1.73(2H, m), 2.79-2.90(2H, m), 3.20-3.32(2H, m), 4.42(2H, d, J=5.4Hz), 7.38-7.44(2H, m), 7.47-7.58(4H, m), 8.03-8.11(2H, m), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.79(2H, s), 9.41(1H, s), 10.36(1H, br), 10.83(1H, s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
21	 HCl	NMR: $\delta$ 2.73-2.90(2H, m), 3.25(2H, d, J=12.3Hz), 3.72-3.94(4H, m), 4.00-4.60(2H, m), 7.36-7.58(6H, m), 8.01-8.11(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.72-8.82(2H, m), 9.41(1H, s), 10.74-10.89(2H, m). FAB-MS: 430(M+H) <sup>+</sup>
22	 HCl	NMR: $\delta$ 1.69-1.84(4H, m), 2.08-2.20(1H, m), 2.48-2.72(1H, m), 2.76-2.98(1H, m), 3.06-3.30(1H, m), 3.42-3.71(1H, m), 3.30-4.60(3H, m), 7.38-7.58(6H, m), 8.00-8.30(4H, m), 8.69(1H, d, J=9.8Hz), 8.77(1H, d, J=1.4Hz), 9.42(1H, s), 10.66-10.95(2H, m). FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup>
23	 HCl	NMR: $\delta$ 2.75(3H, m), 3.00-4.40(10H, m), 7.40-7.58(6H, m), 7.95-8.08(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, brs), 8.73(1H, s), 9.41(1H, s), 10.68(1H, s). FAB-MS: 443(M+H) <sup>+</sup>
24	 HCl	NMR: $\delta$ 3.33-3.50(2H, m), 3.54-3.80(2H, m), 4.25-4.40(2H, m), 4.49(2H, d, J=5.4Hz), 4.52(2H, s), 6.82-6.92(1H, m), 7.06-7.18(1H, m), 7.38-7.57(6H, m), 7.77-7.90(1H, m), 8.03-8.12(3H, m), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.78-8.88(2H, m), 9.42(1H, s), 10.86(1H, s), 11.10(1H, brs). FAB-MS: 506(M+H) <sup>+</sup>
25	 HCl	NMR: $\delta$ 0.99(6H, t, J=7.3Hz), 2.76-2.89(2H, m), 2.97-3.10(2H, m), 4.43(2H, d, J=5.3Hz), 7.42-7.59(6H, m), 8.04-8.11(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.74-8.81(2H, m), 9.41(1H, s), 10.30(1H, brs), 10.89(1H, s). FAB-MS: 416(M+H) <sup>+</sup>
26	 HCl	NMR: $\delta$ 1.00(3H, t, J=7.3Hz), 2.78-3.28(7H, m), 3.57-3.63(2H, m), 4.44-4.60(2H, m), 7.39-7.59(6H, m), 8.04-8.11(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz), 8.76-8.81(2H, m), 9.42(1H, s), 10.44(1H, brs), 10.87(1H, s). FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup>

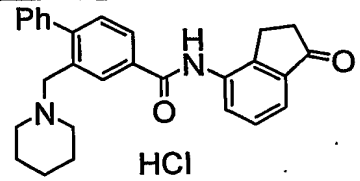
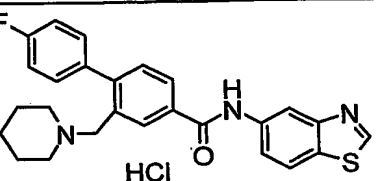
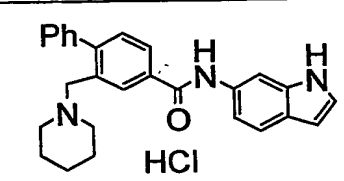
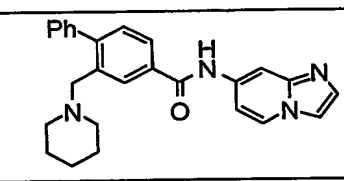
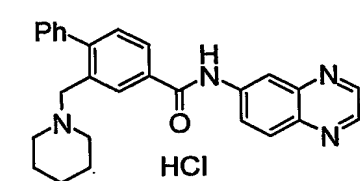
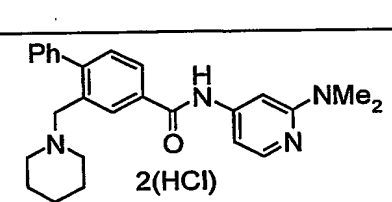
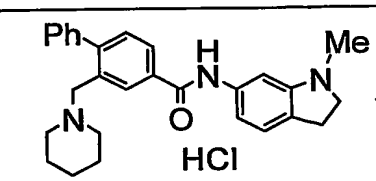
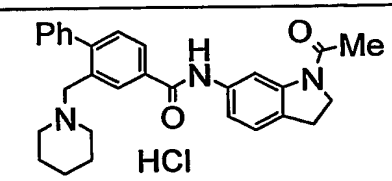
(表 15)

Ex	Structure(salt)	DATA
27	 HCl	NMR: $\delta$ 1.01(3H,t,J=7.3Hz), 2.60-2.78(1H,m), 2.79-2.92(1H,m), 4.20-4.60(4H,m), 7.35-7.62(11H,m), 8.04-8.11(2H,m), 8.17(1H,d,J=8.8Hz), 8.73(1H,d,J=1.4Hz), 8.80(1H,d,J=1.9Hz), 9.42(1H,s), 10.66(1H,brs), 10.90(1H,s). FAB-MS: 478(M+H) <sup>+</sup>
28	 HCl	NMR: $\delta$ 3.11-3.22(10H,m), 3.50-3.63(4H,m), 4.60(2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.60(6H,m), 8.04(1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.11(1H,dd,J=7.8, 2.0Hz), 8.16(1H,d,J=8.8 Hz), 8.70-8.80(2H,m), 9.42(1H,s), 10.33(1H,brs), 10.82(1H,s). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup>
29	 HBr	NMR: $\delta$ 0.67-0.80(3H,m), 0.91-1.03(1H,m), 1.40-1.78(3H,m), 1.80-1.95(1H,m), 2.18-2.30(1H,m), 2.53-3.30(2H,m), 4.33-4.60(2H,m), 7.40-7.44(2H,m), 7.46-7.59(5H,m), 7.97(1H,dd,J=8.8, 1.9Hz), 8.13-8.19(2H,m), 8.57(1H,s), 8.73(1H,d,J=2.0Hz), 9.43(2H,s), 10.63-10.67(1H,m). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
30	 HBr	NMR: $\delta$ 0.70-0.86(3H,m), 1.30-1.72(5H,m), 2.57-2.70(1.5H,m), 2.88-3.04(0.5H,m), 3.20-3.29(2H,m), 4.37-4.59(2H,m), 7.39-7.60(6H,m), 7.93(1H,d,J=8.3Hz), 8.14-8.19(2H,m), 8.50(1H,s), 8.71(1H,s), 9.21(0.8H,brs), 9.42(1H,m), 9.52(0.2H,brs), 10.63-10.67(1H,m). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
31	 HBr	NMR: $\delta$ 1.04-1.23(7H,m), 1.33-1.80(5H,m), 3.23-3.41(1H,m), 3.41-3.56(1H,m), 4.41(1.1H,s), 4.64(0.9H,s), 7.43-7.64(6H,m), 7.90-7.97(1H,m), 8.10-8.19(2H,m), 8.71(1H,s), 8.47(0.4H,brs), 8.71(1H,s), 9.32(0.6H,brs), 9.42(1H,s), 10.68-10.77(1H,m). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
32	 HBr	NMR: $\delta$ 0.63-0.80(7H,m), 1.07-1.19(0.2H,br), 1.41-1.48(0.2H,m), 1.58-1.67(0.8H,m), 1.76-1.91(1.8H,br), 2.09-2.21(2H,m), 2.87-2.94(0.2H,m), 3.02-3.16(1.8H,m), 4.42(1.8H,d,J=5.4Hz), 4.56-4.61(0.2H,m), 7.40-7.45(2H,m), 7.47-7.60(4H,m), 7.91(1H,dd,J=8.8, 2.0Hz), 8.14-8.21(2H,m), 8.44-8.50(1H,m), 8.70(1H,d,J=2.0Hz), 8.32-8.46(1.8H,m), 9.80(0.2H,brs), 10.64(1H,s). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
33	 HBr	NMR: $\delta$ 0.92-1.24(10H,m), 1.26-1.56(3H,m), 1.62-1.74(3H,brs), 1.81-1.91(1H,m), 3.13-3.23(1H,m), 3.58-3.68(1H,m), 4.41-4.57(2H,m), 7.45-7.50(2H,m), 7.50-7.62(4H,m), 7.95(1H,d,J=8.8Hz), 8.13-8.18(2H,m), 8.36(1H,s), 8.44(1H,brs), 8.72(1H,d,J=1.9Hz), 9.42(1H,s), 10.74(1H,s). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>
34	 HCl	NMR: $\delta$ 1.24-1.32(1H,m), 1.54-1.62(3H,m), 1.74-1.88(2H,m), 2.48-2.52(2H,m), 3.18-3.24(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 7.28(1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.43(2H,m), 7.46-7.57(4H,m), 7.58-7.62(1H,m), 7.87(1H,s), 8.02(1H,dd,H=7.8, 1.4Hz), 8.69-8.72(1H,m), 10.11(1H,brs), 10.66(1H,s), 11.68(1H,s). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup>

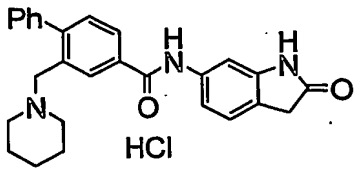
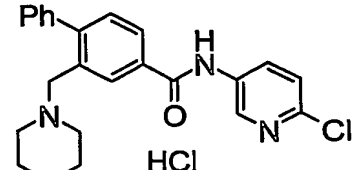
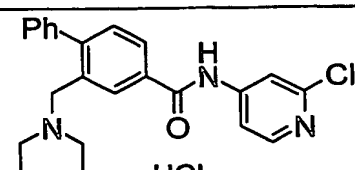
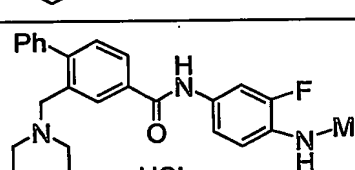
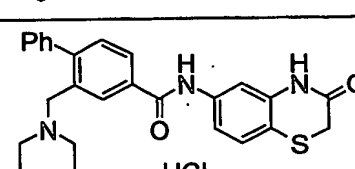
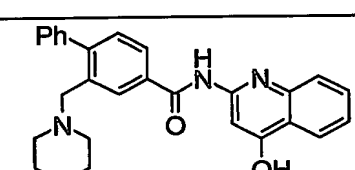
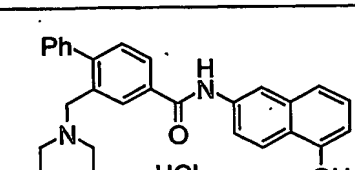
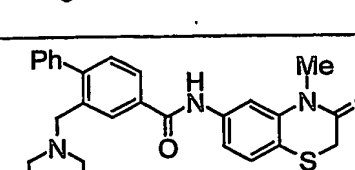
(表 1 6)

Ex	Structure(salt)	DATA
35	 HCl	NMR: $\delta$ 1.60-1.73(2H,m), 2.50-2.63(2H,m), 2.86-3.02(2H,m), 3.21-3.40(2H,m), 4.44-4.74(2H,m), 5.28-5.45(1H,m), 7.00-7.61(11H,m), 8.01-8.19(3H,m), 8.70-8.85(2H,m), 9.42(1H,s), 10.40-10.72(1H,m), 10.75-10.96(1H,m). FAB-MS: 520(M+H) <sup>+</sup>
36	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H,m), 1.52-1.63(3H,m), 1.73-1.89(2H,m), 2.53-2.65(2H,m), 3.17-3.24(2H,m), 4.37(2H,d,J=4.9Hz), 6.02(2H,s), 6.92(1H,d,J=8.3Hz), 7.36-7.42(3H,m), 7.45-7.56(5H,m), 8.00(1H,d,J=8.3Hz), 8.70(1H,s), 10.14(1H,brs), 10.52(1H,s). FAB-MS: 415(M+H) <sup>+</sup>
37	 2(HBr)	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.54-1.67(5H,m), 2.52-2.69(2H,m), 3.16-3.26(2H,m), 4.41(2H,d,J=5.4Hz), 7.40-7.45(2H,m), 7.49-7.60(4H,m), 7.78(1H,brs), 8.12-8.27(3H,m), 8.48(1H,s), 8.80(1H,brs), 8.91(1H,s), 9.10(1H,s), 9.22(1H,brs), 11.03(1H,s). FAB-MS: 422(M+H) <sup>+</sup>
38	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.30-1.40(2H,m), 1.42-1.56(4H,m), 3.30-3.80(6H,m), 7.09(1H,d,J=7.7Hz), 7.40-7.52(7H,m), 7.85(1H,d,J=2.0Hz), 7.94-8.00(1H,m), 8.15(1H,brs), 10.38(1H,s), 11.60(1H,s). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup>
39	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.53-1.63(3H,m), 1.74-1.90(2H,m), 2.54-2.66(2H,m), 3.18-3.24(2H,m), 3.33(3H,s), 4.38(2H,d,J=5.4Hz), 7.34(1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.42(2H,m), 7.46-7.57(4H,m), 7.63(1H,dd,J=8.8,1.9Hz), 7.94(1H,d,J=1.5Hz), 8.03(1H,dd,J=8.8,1.4Hz), 8.74(1H,s), 10.17(1H,brs), 10.74(1H,s). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
40	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.53-1.65(3H,m), 1.72-1.88(2H,m), 2.56-2.69(2H,m), 3.19-3.25(2H,m), 4.39(2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.44(2H,m), 7.47-7.58(4H,m), 7.69(1H,t,J=8.3Hz), 7.96-8.02(1H,m), 8.04-8.11(1H,m), 8.35(1H,d,J=7.8Hz), 8.71(1H,s), 8.95(1H,d,J=2.0Hz), 9.96(1H,brs), 11.11(1H,s). FAB-MS: 416(M+H) <sup>+</sup>
41	 HBr	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.66(5H,m), 2.55-2.68(2H,m), 3.17-3.24(2H,m), 4.39(2H,d,J=4.9Hz), 7.33(1H,d,J=6.8Hz), 7.39-7.44(2H,m), 7.48-7.58(4H,m), 7.61-7.66(2H,m), 8.04-8.09(1H,m), 8.12-8.17(1H,m), 8.34(1H,s), 8.43(1H,s), 9.20(1H,brs), 10.85(1H,s). FAB-MS: 459(M+H) <sup>+</sup>
42	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.56-1.64(3H,m), 1.72-1.86(2H,m), 2.54-2.63(2H,m), 2.68(2H,t,J=5.4Hz), 3.09(2H,t,J=5.4Hz), 3.18-3.24(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.45(2H,m), 7.46-7.57(4H,m), 7.59(1H,d,J=8.8Hz), 8.05(1H,dd,J=8.8,2.0Hz), 8.16(1H,dd,J=8.8,2.0Hz), 8.29(1H,d,J=1.9Hz), 8.71(1H,d,J=1.4Hz), 10.06(1H,brs), 10.82(1H,s). FAB-MS: 425(M+H) <sup>+</sup>

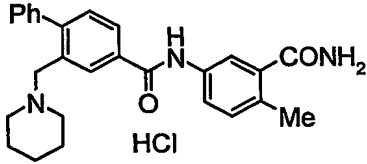
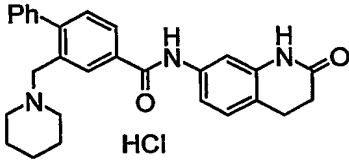
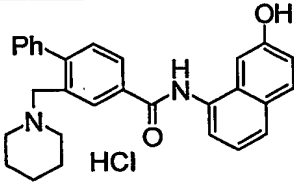
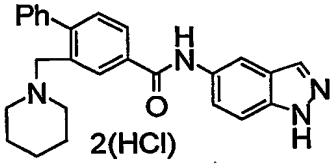
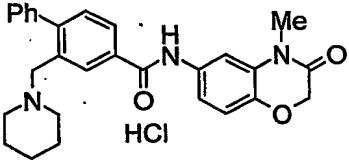
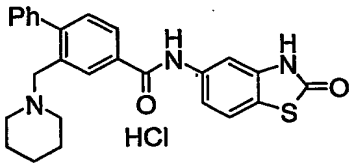
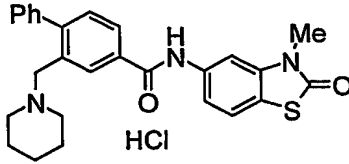
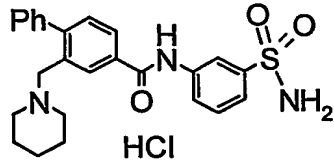
(表 1 7)

Ex	Structure(salt)	DATA
43	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H,m), 1.53-1.63(3H,m), 1.72-1.86(2H,m), 2.54-2.63(2H,m), 2.66-2.69(2H,m), 3.17-3.24(4H,m), 4.38(2H,d,J=4.9Hz), 7.389-7.43(2H,m), 7.47-7.57(6H,m), 7.87(1H,d,J=7.3Hz), 8.07(1H,dd,J=7.8,1.4Hz), 8.74(1H,s), 10.15(1H,brs), 10.48(1H,s). FAB-MS: 425(M+H) <sup>+</sup>
44	 HCl	NMR: $\delta$ 1.22-1.36(1H,m), 1.55-1.66(3H,m), 1.77-1.92(2H,m), 2.58-2.71(2H,m), 3.19-3.27(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 7.33-7.41(2H,m), 7.43-7.52(3H,m), 8.03-8.09(2H,m), 8.15(1H,d,J=8.8Hz), 8.75-8.80(1H,m), 9.41(1H,s), 10.13(1H,brs), 10.88(1H,s). FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup>
45	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H,m), 1.53-1.63(3H,m), 1.76-1.90(2H,m), 2.54-2.65(2H,m), 3.19-3.25(2H,m), 4.38(2H,d,J=4.9Hz), 6.37-6.41(1H,m), 7.28-7.57(9H,m), 8.00-8.07(1H,m), 8.21(1H,s), 8.74(1H,s), 10.29(1H,brs), 10.48(1H,s), 11.10(1H,s). FAB-MS: 410(M+H) <sup>+</sup>
46	 HCl	NMR: $\delta$ 1.27-1.38(1H,m), 1.38-1.54(5H,m), 2.22(4H,brs), 3.33-3.42(2H,m), 7.23(1H,dd,J=7.5,2.3Hz), 7.34-7.54(7H,m), 7.84(1H,s), 7.88-7.96(1H,m), 8.06(1H,d,J=1.5Hz), 8.15(1H,s), 8.49(1H,d,J=6.9Hz), 10.49(1H,s). FAB-MS: 411(M+H) <sup>+</sup>
47	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.35(1H,m), 1.54-1.64(3H,m), 1.77-1.92(2H,m), 2.56-2.68(2H,m), 3.17-3.29(2H,m), 4.41(2H,d,J=4.9Hz), 7.38-7.45(2H,m), 7.47-7.58(4H,m), 8.05-8.15(2H,m), 8.39-8.46(1H,m), 8.79-8.84(2H,m), 8.86(1H,d,J=2.0Hz), 8.93(1H,d,J=2.0Hz), 10.17(1H,brs), 11.15(1H,s). FAB-MS: 423(M+H) <sup>+</sup>
48	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.36(1H,m), 1.52-1.65(3H,m), 1.79-1.96(2H,m), 2.55-2.70(2H,m), 3.18-3.37(8H,m), 4.39(2H,d,J=5.3Hz), 7.37-7.63(7H,m), 7.85(1H,s), 7.97-8.07(2H,m), 8.86(1H,d,J=1.5Hz), 10.14(1H,brs), 11.50(1H,s), 13.07(1H,brs). FAB-MS: 415(M+H) <sup>+</sup>
49	 HCl	NMR: $\delta$ 1.16-1.35(1H,m), 1.50-1.66(3H,m), 1.74-1.97(2H,m), 2.54-2.65(2H,m), 2.77(3H,s), 2.85-2.97(2H,m), 3.14-3.27(2H,m), 3.33-3.42(2H,m), 4.37(2H,d,J=4.4Hz), 7.09(1H,d,J=8.3Hz), 7.27-7.60(8H,m), 8.00(1H,d,J=8.3Hz), 8.72(1H,s), 10.27(1H,brs), 10.46(1H,s). FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup>
50	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H,m), 1.52-1.64(3H,m), 1.65-1.83(2H,m), 2.17(3H,s), 2.55-2.60(2H,m), 3.06-3.28(4H,m), 4.07-4.16(2H,m), 4.36(2H,d,J=4.8Hz), 7.20(1H,d,J=8.3Hz), 7.37-7.57(7H,m), 8.06(1H,d,J=7.9Hz), 8.57(2H,s), 9.93(1H,brs), 10.45(1H,s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>

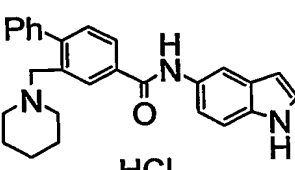
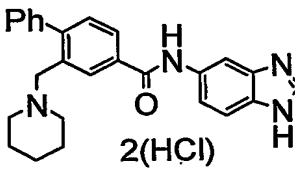
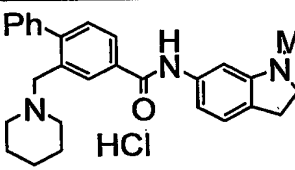
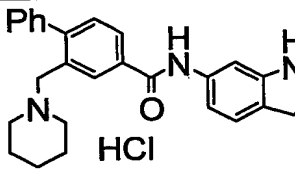
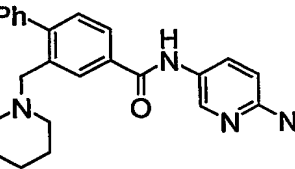
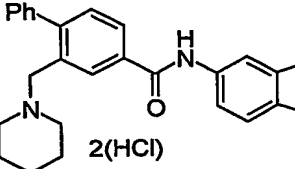
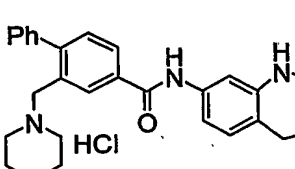
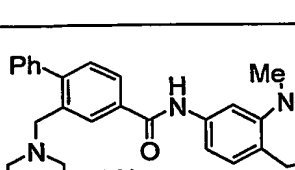
(表 18)

Ex	Structure(salt)	DATA
51	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.53-2.66(2H, m), 3.19-3.25(2H, m), 3.44(2H, s), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 7.15-7.19(1H, m), 7.38-7.41(2H, m), 7.45-7.56(5H, m), 7.68(1H, brs), 7.97-8.01(1H, m), 8.78(1H, s), 10.46(2H, m), 10.62(1H, s). FAB-MS: 426(M+H) <sup>+</sup>
52	 HCl	NMR(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.20-1.37(1H, m), 1.52-1.65(3H, m), 1.77-1.95(2H, m), 2.54-2.69(2H, m), 3.17-3.28(2H, m), 4.39(2H, d, J=5.1Hz), 7.38-7.60(7H, m), 8.03(1H, dd, J=8.1, 1.7Hz), 8.43(1H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 8.81(1H, d, J=1.5Hz), 9.02(1H, d, J=2.6Hz), 10.16(1H, brs), 11.10(1H, s). FAB-MS: 406(M+H) <sup>+</sup>
53	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.32(1H, m), 1.53-1.63(3H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.58-2.63(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.2Hz), 7.37-7.58(6H, m), 7.94-7.98(1H, m), 8.04(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.11(1H, d, J=2.3Hz), 8.35(1H, d, J=5.3Hz), 8.76(1H, s), 10.02(1H, brs), 11.26(1H, s). FAB-MS: 406(M+H) <sup>+</sup>
54	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.36(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.77-1.93(2H, m), 2.54-2.68(2H, m), 3.02(3H, s), 3.16-3.28(2H, m), 4.38(2H, d, J=4.8Hz), 7.34-7.57(7H, m), 7.77(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.96-8.05(2H, m), 8.77(1H, s), 9.50(1H, s), 10.20(1H, brs), 10.89(1H, s). FAB-MS: 482(M+H) <sup>+</sup>
55	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.53-2.66(2H, m), 3.19-3.24(2H, m), 3.45(2H, s), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 7.28-7.32(1H, m), 7.38-7.41(2H, m), 7.45-7.56(5H, m), 7.84-7.85(1H, m), 7.98-8.02(1H, m), 8.74-8.77(1H, m), 10.37(1H, brs), 10.66(1H, s), 10.69(1H, s). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
56	 HCl	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.30-1.61(6H, m), 2.20-2.50(4H, m), 3.44(2H, s), 5.09(2H, brs), 6.86(1H, s), 7.21-7.62(8H, m), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=8.3Hz), 8.19(1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz). FAB-MS: 438(M+H) <sup>+</sup>
57	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.77-1.94(2H, m), 2.53-2.68(2H, m), 3.10-3.40(2H, m), 4.39(2H, d, J=4.9Hz), 6.77-6.85(1H, m), 7.24-7.58(8H, m), 7.95(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 8.03-8.13(2H, m), 8.49(1H, d, J=2.0Hz), 8.79(1H, d, J=2.6Hz), 10.12(1H, s), 10.29(1H, brs), 10.78(1H, s). FAB-MS: 437(M+H) <sup>+</sup>
58	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.55-2.66(2H, m), 3.19-3.26(2H, m), 3.35(3H, s), 3.52(2H, s), 4.38(2H, d, J=4.8Hz), 7.38-7.42(3H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.74-7.79(1H, m), 7.98-8.04(2H, m), 8.78-8.82(1H, m), 10.25(1H, brs), 10.80-10.81(1H, m). FAB-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>

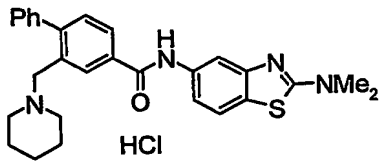
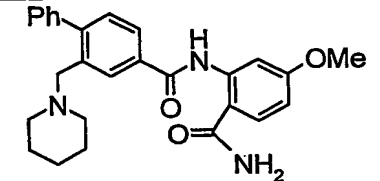
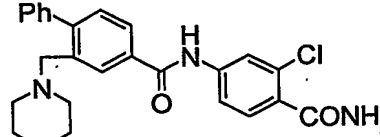
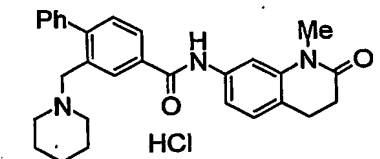
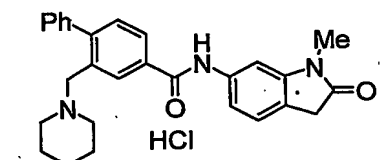
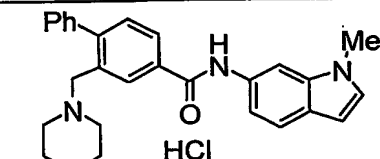
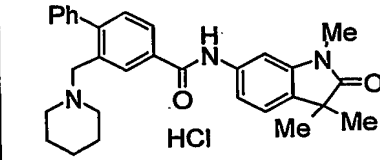
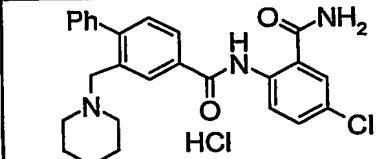
(表 19)

Ex	Structure(salt)	DATA
59	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.64(3H,m), 1.80-1.95(2H,m), 2.33(3H,s), 2.54-2.64(2H,m), 3.17-3.26(2H,m), 4.37(2H,d,J=4.9Hz), 7.19-7.23(1H,m), 7.36-7.42(3H,m), 7.46-7.56(4H,m), 7.69(1H,brs), 7.84-7.88(1H,m), 7.98-8.02(2H,m), 8.77(1H,brs), 10.37(1H,m), 10.66(1H,s). FAB-MS: 428(M+H) <sup>+</sup>
60	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.64(3H,m), 1.76-1.90(2H,m), 2.42-2.48(2H,m), 2.54-2.64(2H,m), 2.81-2.87(2H,m), 3.17-3.24(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 7.12-7.15(1H,m), 7.34-7.42(3H,m), 7.46-7.56(4H,m), 7.64-7.66(1H,m), 7.99-8.03(1H,m), 8.71-8.74(1H,m), 10.16(1H,s), 10.34(1H,brs), 10.55(1H,s). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup>
61	 HCl	NMR: $\delta$ 1.27-1.52(6H,m), 2.16-2.34(4H,m), 3.39(2H,s), 7.11(1H,dd,J=8.8,1.9Hz), 7.22(1H,dd,J=2.0Hz), 7.28-7.52(8H,m), 7.75(1H,d,J=7.8Hz), 7.83(1H,d,J=8.8Hz), 8.06(1H,d,J=7.9Hz), 8.17(1H,s), 9.75(1H,s), 10.32(1H,s). FAB-MS: 437(M+H) <sup>+</sup>
62	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.30(1H,m), 1.54-1.64(3H,m), 1.84-1.97(2H,m), 2.54-2.66(2H,m), 3.16-3.28(2H,m), 4.39(2H,d,J=5.4Hz), 5.00(2H,brs), 7.38-7.57(7H,m), 7.87-8.93(1H,m), 8.00-8.05(1H,m), 8.07-8.10(1H,m), 8.42-8.45(1H,m), 8.82-8.87(1H,m), 10.49(1H,brs), 10.68(1H,s). FAB-MS: 411(M+H) <sup>+</sup>
63	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.37(1H,m), 1.50-1.66(3H,m), 1.77-1.95(2H,m), 2.55-2.67(2H,m), 3.18-3.30(2H,m), 3.28(3H,s), 4.39(2H,m), 4.65(2H,s), 7.01(1H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.58(6H,m), 7.67(1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 7.89(1H,d,J=2.2Hz), 7.99-8.06(1H,m), 8.77-8.81(1H,m), 10.24(1H,brs), 10.69(1H,s). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
64	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.64(3H,m), 1.76-1.92(2H,m), 2.54-2.65(2H,m), 3.18-3.26(2H,m), 4.38(2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.42(2H,m), 7.46-7.56(5H,m), 7.65-7.70(1H,m), 8.00-8.04(2H,m), 8.77(1H,s), 10.32(1H,s), 10.76(1H,s), 11.96(1H,brs). FAB-MS: 444(M+H) <sup>+</sup>
65	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.65(3H,m), 1.80-1.95(2H,m), 2.56-2.66(2H,m), 3.20-3.26(2H,m), 3.40(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.4Hz), 7.38-7.42(2H,m), 7.46-7.56(4H,m), 7.60-7.64(1H,m), 7.80-7.86(1H,m), 8.01-8.05(1H,m), 8.07-8.10(1H,m), 8.80-8.82(1H,m), 10.29(1H,s), 10.86(1H,s). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
66	 HCl	NMR: $\delta$ 1.22-1.33(1H,m), 1.54-1.62(3H,m), 1.73-1.88(2H,m), 2.55-2.65(2H,m), 3.18-3.24(2H,m), 4.38(2H,d,J=4.9Hz), 7.36-7.43(3H,m), 7.48-7.61(7H,m), 8.10-8.05(2H,m), 8.56(1H,s), 8.74(1H,s), 10.19(1H,brs), 10.92(1H,s). FAB-MS: 450(M+H) <sup>+</sup>

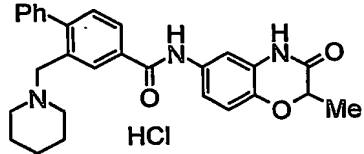
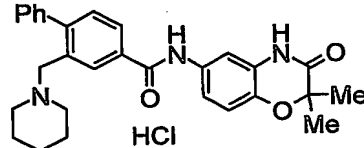
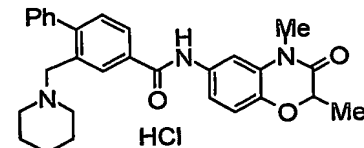
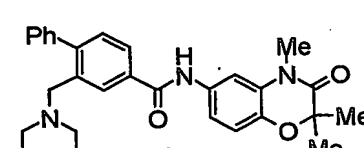
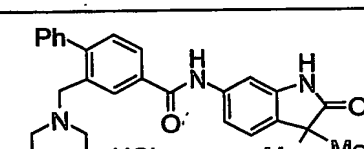
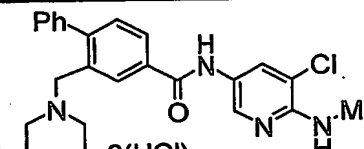
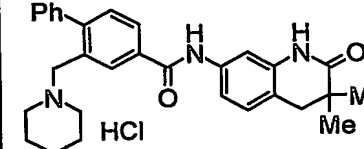
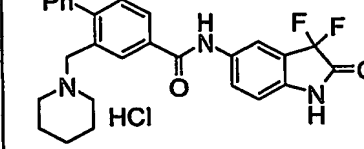
(表 20)

Ex	Structure(salt)	DATA
67	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.75-1.92(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.16-3.26(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 6.39-6.43(1H, m), 7.32-7.61(9H, m), 8.01-8.06(1H, m), 8.15(1H, s), 8.75(1H, s), 10.32(1H, brs), 10.41(1H, s), 11.07(1H, s). FAB-MS: 410(M+H) <sup>+</sup>
68	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H, m), 1.56-1.62(3H, m), 1.80-1.96(2H, m), 2.58-2.68(2H, m), 3.10-3.70(4H, m), 4.34-4.44(2H, m), 7.38-7.58(6H, m), 7.82-7.88(1H, m), 8.00-8.25(2H, m), 8.67(1H, s), 8.84-8.90(1H, m), 9.46-9.53(1H, m), 10.38(1H, brs), 11.06(1H, s). FAB-MS: 411(M+H) <sup>+</sup>
69	 HCl	NMR: $\delta$ 1.19-1.35(1H, m), 1.52-1.63(3H, m), 1.72-1.89(2H, m), 2.55-2.63(2H, m), 3.02(3H, s), 3.07-3.11(2H, m), 3.18-3.22(2H, m), 3.92-4.00(2H, m), 4.37(2H, d, J=4.9Hz), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.59(7H, m), 8.00(1H, s), 8.04(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 8.70(1H, s), 10.19(1H, brs), 10.62(1H, s). FAB-MS: 490(M+H) <sup>+</sup>
70	 HCl	NMR: $\delta$ 1.19-1.36(1H, m), 1.51-1.64(3H, m), 1.79-1.96(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.14-3.24(4H, m), 3.71-3.75(2H, m), 4.38(2H, d, J=4.8Hz), 7.39-7.56(7H, m), 7.90(1H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.14(1H, s), 8.81(1H, s), 10.32(1H, brs), 10.90(1H, s). FAB-MS: 412(M+H) <sup>+</sup>
71	 NMe <sub>2</sub>	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.20-1.38(1H, m), 1.55-1.85(3H, m), 2.08-2.55(4H, m), 3.35-3.52(8H, m), 4.49(2H, d, J=5.1Hz), 6.77(1H, d, J=9.6Hz), 7.25-7.55(5H, m), 8.02(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 8.57(1H, dd, J=9.5, 2.2Hz), 8.91(1H, s), 9.16(1H, d, J=2.2Hz), 10.50-10.72(2H, m). FAB-MS: 415(M+H) <sup>+</sup>
72	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H, m), 1.53-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.55-2.68(2H, m), 3.18-3.30(2H, m), 4.40(2H, d, J=5.4Hz), 4.70(2H, brs), 7.38-7.58(6H, m), 7.94-8.17(3H, m), 8.63(1H, s), 8.82-8.86(1H, m), 10.37(1H, brs), 10.93(1H, s). FAB-MS: 412(M+H) <sup>+</sup>
73	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.53-1.63(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.05-2.20(4H, m), 2.54-2.70(4H, m), 3.15-3.26(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.3Hz), 7.21-7.24(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.99-8.03(1H, m), 8.70-8.72(1H, m), 9.60(1H, s), 10.23(1H, s), 10.61(1H, s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
74	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.53-1.63(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.14-2.22(2H, m), 2.55-2.66(4H, m), 3.18-3.25(5H, m), 4.37(2H, d, J=4.9Hz), 7.23-7.27(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.95-7.97(1H, m), 8.00-8.04(1H, m), 8.79(1H, brs), 10.27(1H, s), 10.72(1H, s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>

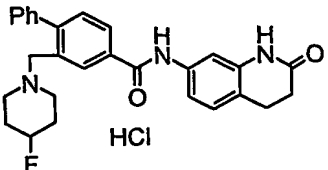
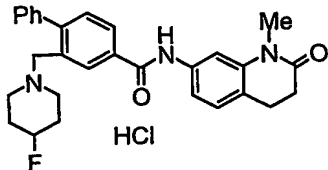
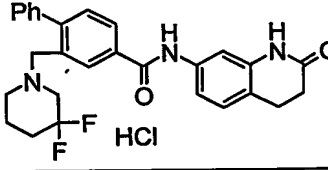
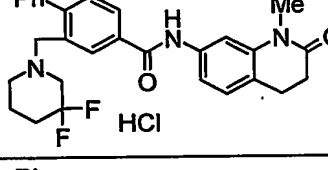
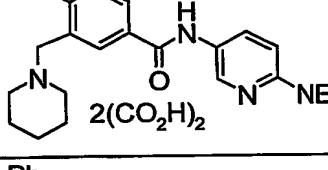
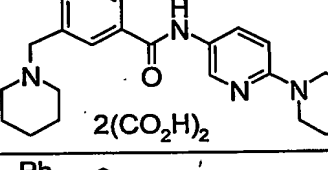
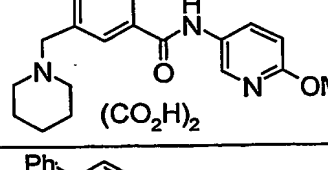
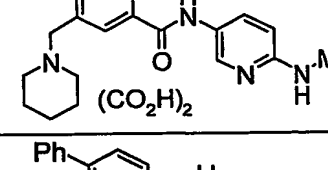
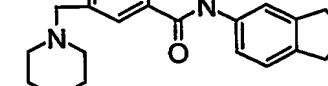
(表 2 1)

Ex	Structure(salt)	DATA
75	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.65(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.15-3.30(8H, m), 4.39(2H, d, J=4.9Hz), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.74-7.84(2H, m), 8.00-8.04(1H, m), 8.22-8.30(1H, m), 8.76-8.84(1H, m), 10.31(1H, s), 10.79(1H, s). FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup>
76	 NH <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.30-1.39(2H, m), 1.42-1.51(4H, m), 2.19-2.30(4H, m), 3.38(2H, s), 3.86(3H, s), 6.75(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.38-7.49(6H, m), 7.65(1H, s), 7.85-7.89(1H, m), 7.91(1H, d, J=8.8Hz), 8.13(1H, d, J=1.5Hz), 8.27(1H, s), 8.45(1H, d, J=2.5Hz), 13.48(1H, s). FAB-MS: 444(M+H) <sup>+</sup>
77	 CONH <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.29-1.39(2H, m), 1.39-1.49(4H, m), 2.17-2.28(4H, m), 3.39(2H, s), 7.37-7.54(8H, m), 7.75-7.82(2H, m), 7.93(1H, d, J=7.9Hz), 8.01(1H, d, J=1.9Hz), 8.07(1H, s), 10.52(1H, s). FAB-MS: 448(M+H) <sup>+</sup>
78	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.76-1.92(2H, m), 2.52-2.65(4H, m), 2.80-2.87(2H, m), 3.12-3.25(5H, m), 4.38(2H, d, J=4.9Hz), 7.18-7.22(1H, m), 7.36-7.42(2H, m), 7.44-7.56(4H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.78(1H, s), 8.00-8.06(1H, m), 8.74(1H, s), 10.14(1H, brs), 10.64(1H, s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
79	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.96(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.12(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 3.57(2H, s), 4.39(2H, d, J=4.9Hz), 7.20-7.26(1H, m), 7.36-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.70-7.74(1H, m), 7.98-8.05(1H, m), 8.77-8.82(1H, m), 10.36(1H, s), 10.69(1H, s). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup>
80	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 3.77(3H, s), 4.38(2H, d, J=4.9Hz), 6.39(1H, d, J=2.9Hz), 7.28-7.30(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.60(6H, m), 8.01-8.06(1H, m), 8.20(1H, s), 8.80(1H, s), 10.39(1H, brs), 10.57(1H, s). FAB-MS: 424(M+H) <sup>+</sup>
81	 HCl	NMR: $\delta$ 1.28(7H, brs), 1.52-1.64(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.54-2.66(2H, m), 3.14(3H, s), 3.18-3.26(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.3Hz), 7.30-7.34(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.58-7.64(1H, m), 7.73(1H, m), 8.00-8.04(1H, m), 8.81(1H, s), 10.38(1H, brs), 10.69(1H, s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
82	 HCl	NMR: $\delta$ 1.18-1.33(1H, m), 1.52-1.67(5H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.14-3.20(2H, m), 4.37(2H, d, J=4.9Hz), 7.40-7.46(2H, m), 7.47-7.59(4H, m), 7.67-7.72(1H, m), 7.97-8.01(2H, m), 8.03(1H, d, J=2.5Hz), 8.40-8.44(1H, m), 8.57(1H, s), 8.71(1H, d, J=9.3Hz), 9.72(1H, brs), 12.95(1H, s). FAB-MS: 448(M+H) <sup>+</sup>

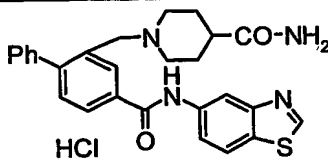
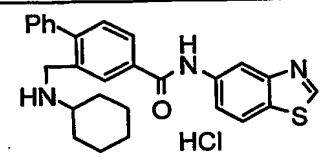
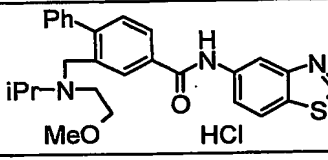
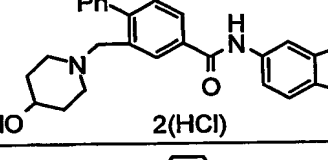
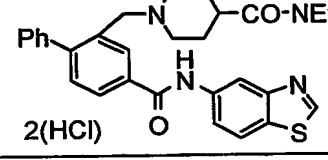
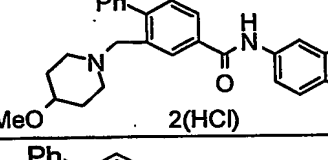
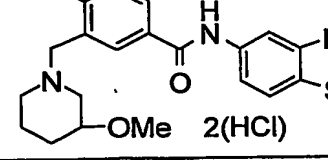
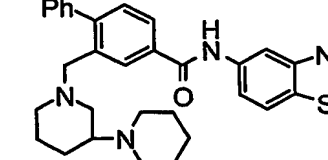
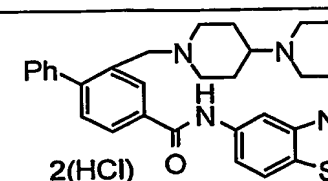
(表 2 2)

Ex	Structure(salt)	DATA
83	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H, m), 1.42(3H, d, J=6.8Hz), 1.53-1.62(3H, m), 1.71-1.86(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.14-3.24(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 4.63(1H, q, J=6.9Hz), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.34-7.42(3H, m), 7.45-7.57(4H, m), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 7.99-8.05(1H, m), 8.65(1H, s), 10.08(1H, brs), 10.52(1H, s), 10.75(1H, s). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
84	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.35(1H, m), 1.40(6H, s), 1.52-1.63(3H, m), 1.74-1.91(2H, m), 2.54-2.65(2H, m), 3.15-3.26(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.34-7.43(3H, m), 7.45-7.57(4H, m), 7.68-7.72(1H, m), 7.98-8.03(1H, s), 8.68-8.73(1H, m), 10.26(1H, brs), 10.55(1H, s), 10.70(1H, s). FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup>
85	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H, m), 1.44(3H, d, J=6.8Hz), 1.52-1.63(3H, m), 1.77-1.92(2H, m), 2.54-2.67(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.28(3H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 4.71(1H, q, J=6.6Hz), 7.02(1H, d, J=6.8Hz), 7.40(2H, d, J=7.3Hz), 7.45-7.57(4H, m), 7.62-7.67(1H, m), 7.86(1H, d, J=1.9Hz), 8.03(1H, d, J=8.8Hz), 8.75(1H, s), 10.15(1H, brs), 10.65(1H, s). FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup>
86	 HCl	NMR: $\delta$ 1.22-1.34(1H, m), 1.42(6H, s), 1.52-1.64(3H, m), 1.78-1.94(2H, m), 2.55-2.67(2H, m), 3.17-3.26(2H, m), 3.29(3H, s), 4.38(2H, d, J=4.9Hz), 6.99(1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.43(2H, m), 7.45-7.57(4H, m), 7.63-7.69(1H, m), 7.86(1H, d, J=1.9Hz), 7.98-8.05(1H, m), 8.78(1H, s), 10.23(1H, brs), 10.66(1H, s). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>
87	 HCl	NMR: $\delta$ 1.25(7H, brs), 1.52-1.64(3H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.53-2.66(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 7.22-7.26(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.57(5H, m), 7.65-7.66(1H, m), 7.98-8.03(1H, m), 8.73-8.75(1H, s), 10.32(1H, brs), 10.40(1H, s), 10.58(1H, s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
88	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.36(1H, m), 1.50-1.65(3H, m), 1.78-1.96(2H, m), 2.55-2.69(2H, m), 2.98(3H, s), 3.15-3.28(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 7.36-7.58(6H, m), 8.02(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.44(1H, s), 8.64(1H, d, J=3.5Hz), 8.81(1H, d, J=1.5Hz), 10.15(1H, brs), 10.92(1H, s). FAB-MS: 435(M+H) <sup>+</sup>
89	 HCl	NMR: $\delta$ 1.07(6H, s), 1.20-1.35(1H, m), 1.53-1.62(3H, m), 1.74-1.88(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 2.72(2H, s), 3.18-3.25(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 7.10-7.15(1H, m), 7.33-7.42(3H, m), 7.46-7.57(4H, m), 7.61-7.63(1H, m), 7.98-8.04(1H, m), 8.68-8.70(1H, m), 10.10(1H, brs), 10.24(1H, s), 10.53(1H, s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
90	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.36(1H, m), 1.54-1.64(3H, m), 1.76-1.92(2H, m), 2.56-2.66(2H, m), 3.19-3.26(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 7.02-7.07(1H, m), 7.38-7.57(6H, m), 8.02(1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 8.05-8.11(1H, m), 8.28(1H, d, J=1.5Hz), 8.78(1H, d, J=1.5Hz), 10.18(1H, brs), 10.84(1H, s), 11.23(1H, brs). FAB-MS: 462(M+H) <sup>+</sup>

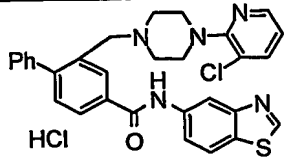
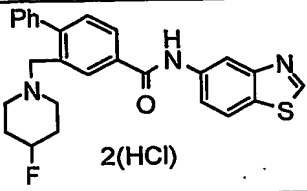
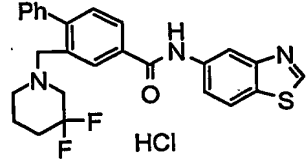
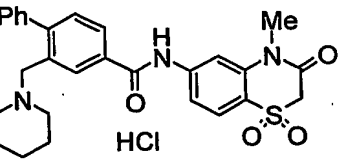
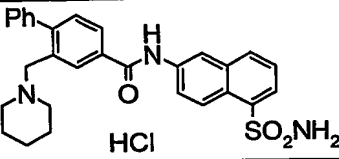
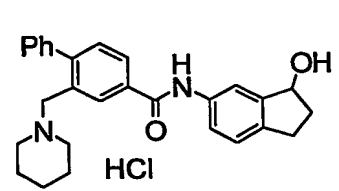
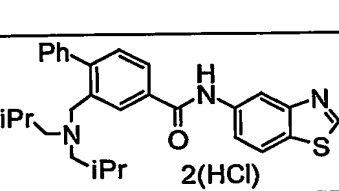
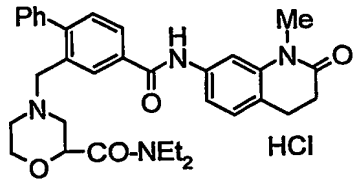
(表 2 3)

Ex	Structure(salt)	DATA
91		NMR: $\delta$ 1.80-2.38(4H, m), 2.40-2.48(2H, m), 2.65-2.90(4H, m), 3.18-3.32(2H, m), 4.36-4.50(2H, m), 4.60-5.02(1H, m), 7.10-7.17(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.60-7.64(1H, m), 8.00-8.04(1H, m), 8.62-8.67(1H, m), 10.17(1H, s), 10.04-10.53(2H, m). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
92		NMR: $\delta$ 1.88-2.34(4H, m), 2.52-2.58(2H, m), 2.72-2.88(4H, m), 3.24-3.27(5H, m), 4.38-4.49(2H, m), 4.60-5.20(1H, m), 7.18-7.23(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.74-7.78(1H, m), 8.01-8.06(1H, m), 8.65-8.70(1H, m), 10.34(1H, s), 10.59(1H, s). ESI-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>
93		NMR: $\delta$ 1.50-1.80(2H, br), 1.80-2.10(2H, br), 2.42-2.48(2H, m), 2.52-2.55(1H, m), 2.80-2.2.88(3H, m), 3.85-4.75(4H, br), 7.10-7.17(1H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.40-7.55(8H, m), 7.98-8.08(1H, m), 8.51(1H, br), 10.18(1H, s), 10.42(1H, brs). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup>
94		NMR: $\delta$ 1.50-2.25(4H, br), 2.52-2.56(4H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.22-3.75(5H, m), 4.20-5.00(2H, br), 7.17-7.23(1H, m), 7.41-7.57(6H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.74(1H, s), 8.02-8.09(1H, m), 8.50-8.80(1H, br), 10.59(1H, brs), 10.80-11.20(1H, br). FAB-MS: 490(M+H) <sup>+</sup>
95		NMR: $\delta$ 1.11(6H, t, J=6.9Hz), 1.30-1.50(2H, m), 1.50-1.64(4H, m), 2.55-3.00(4H, m), 3.49(4H, q, J=14.2, 6.9 Hz), 4.20(2H, brs), 6.62(1H, d, J=9.3Hz), 7.37-7.56(6H, m), 7.84(1H, dd, J=9.3, 2.9Hz), 8.06(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 8.39(1H, s), 8.42(1H, d, J=2.5Hz), 10.22(1H, s). FAB-MS: 443(M+H) <sup>+</sup>
96		NMR: $\delta$ 1.20-1.65(12H, m), 2.48-2.85(4H, m), 3.44-3.52(4H, m), 4.02(2H, s), 6.85(1H, d, J=9.2Hz), 7.38-7.55(6H, m), 7.89(1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 8.00-8.07(1H, m), 8.28(1H, s), 8.47(1H, d, J=2.9Hz), 10.25(1H, s). FAB-MS: 455(M+H) <sup>+</sup>
97		NMR: $\delta$ 1.30-1.59(6H, m), 2.48-2.75(4H, m), 3.83-4.06(5H, m), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.55(6H, m), 8.01-8.11(2H, m), 8.28(1H, s), 8.56(1H, d, J=2.9Hz), 10.43(1H, m). FAB-MS: 402(M+H) <sup>+</sup>
98		NMR: $\delta$ 1.30-1.47(2H, m), 1.47-1.62(4H, m), 2.55-2.81(7H, m), 3.50-4.70(2H, m), 6.50(1H, d, J=8.8Hz), 7.37-7.56(6H, m), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.04(1H, d, J=7.8Hz), 8.31(1H, s), 8.35(1H, d, J=2.4Hz), 10.17(1H, s). FAB-MS: 401(M+H) <sup>+</sup>
99		ESI-MS: 411(M+H) <sup>+</sup>

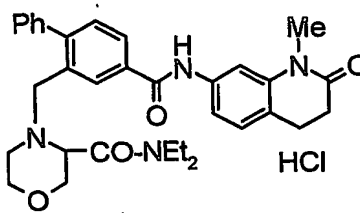
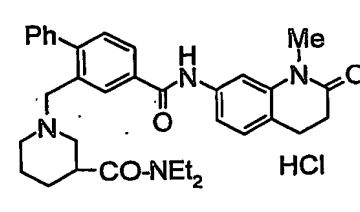
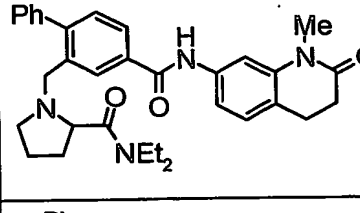
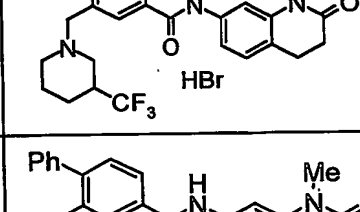
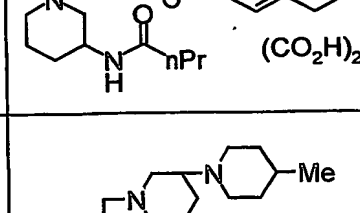
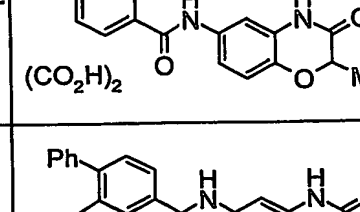
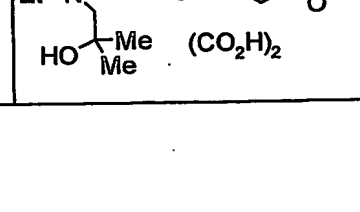
(表 2 4)

Ex	Structure(salt)	DATA
100		NMR: $\delta$ 1.60-2.05(4H, m), 2.18-2.90(3H, m), 3.08-3.38(2H, m), 4.34-4.46(2H, m), 6.86(1H, brs), 7.24-7.58(7H, m), 8.04-8.18(3H, m), 8.76-8.81(2H, m), 9.41(1H, s), 10.17-10.52(1H, m), 10.89(1H, s). FAB-MS: 471(M+H) <sup>+</sup>
101		NMR: $\delta$ 0.98-1.36(5H, m), 1.50-1.60(1H, m), 1.62-1.73(2H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.80-2.95(1H, m), 4.17-4.26(2H, m), 7.44-7.58(6H, m), 8.00-8.18(3H, m), 8.67-8.79(2H, m), 9.22(2H, brs), 9.41(1H, s), 10.81(1H, brs). FAB-MS: 442(M+H) <sup>+</sup>
102		NMR: $\delta$ 0.81(3H, d, J=6.8Hz), 1.17(3H, d, J=6.8Hz), 2.95-3.85(8H, m), 4.45-4.59(2H, m), 7.42-7.60(6H, m), 8.01-8.18(3H, m), 8.67-8.79(2H, m), 9.41(1H, s), 9.74(1H, brs), 10.90(1H, brs). FAB-MS: 460(M+H) <sup>+</sup>
103		NMR: $\delta$ 1.48-2.14(4H, m), 2.60-2.86(2H, m), 3.02-3.90(2H, m), 4.26-4.45(3H, m), 4.45-4.59(2H, m), 7.36-7.58(6H, m), 8.02-8.18(3H, m), 8.77-8.88(2H, m), 9.42(1H, s), 10.32-10.53(1H, m), 10.87-10.94(1H, m). FAB-MS: 444(M+H) <sup>+</sup>
104		NMR: $\delta$ 0.90-1.09(6H, m), 1.33-1.70(2H, m), 1.72-2.10(2H, m), 2.65-3.02(3H, m), 3.12-3.34(6H, m), 4.34-4.51(2H, m), 7.36-7.60(6H, m), 8.01-8.18(3H, m), 8.74-8.84(2H, m), 9.42(1H, s), 10.28(1H, brs), 10.88(1H, s). FAB-MS: 527(M+H) <sup>+</sup>
105		NMR: $\delta$ 1.73-2.14(4H, m), 2.60-2.80(2H, m), 3.06-3.52(6H, m), 4.38-4.45(2H, m), 7.37-7.58(6H, m), 8.02-8.18(3H, m), 8.78-8.85(2H, m), 9.41(1H, s), 10.50(1H, brs), 10.86-10.92(1H, m). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
106		NMR: $\delta$ 1.11-2.00(4H, m), 2.48-2.85(2H, m), 3.02-3.58(6H, m), 4.25-4.58(2H, m), 7.38-7.59(6H, m), 7.92-8.22(3H, m), 8.62-8.84(2H, m), 9.40-9.43(1H, m), 10.56(1H, brs), 10.73-10.88(1H, m). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
107		NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.10-1.91(10H, m), 2.37-3.20(9H, m), 3.36-3.54(2H, m), 7.27-7.47(6H, m), 7.84-7.97(3H, m), 8.12(1H, d, J=1.8Hz), 8.48(1H, s), 8.74-9.03(2H, m). FAB-MS: 511(M+H) <sup>+</sup>
108		NMR: $\delta$ 1.30-2.45(10H, m), 2.70-3.52(9H, m), 4.35-4.63(2H, m), 7.38-7.59(6H, m), 8.03-8.18(3H, m), 8.74-8.86(2H, m), 9.42(1H, s), 10.65-10.98(2H, m). FAB-MS: 511(M+H) <sup>+</sup>

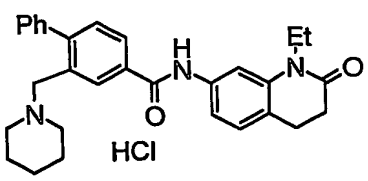
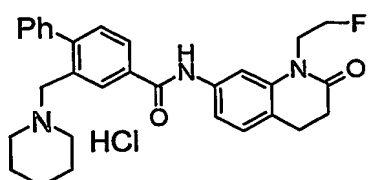
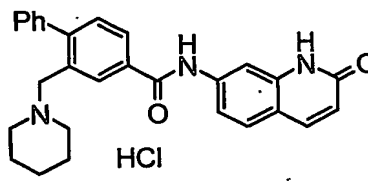
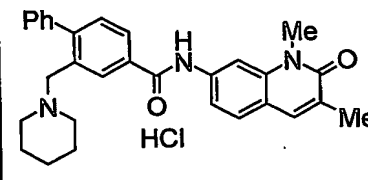
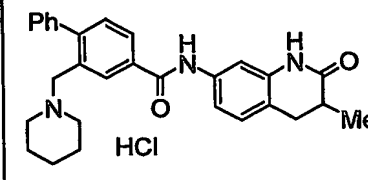
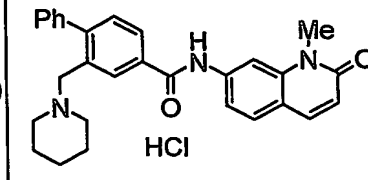
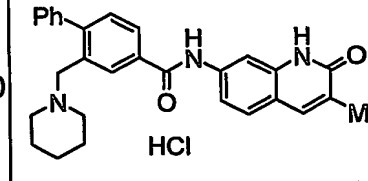
(表 2 5)

Ex	Structure(salt)	DATA
109	 HCl	NMR: $\delta$ 2.85-3.00(2H, m), 3.34-3.50(4H, m), 3.65-3.75(2H, m), 4.50-4.60(2H, m), 7.06(1H, dd, $J=7.8, 4.4$ Hz), 7.40-7.58(6H, m), 7.82(1H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz), 8.02-8.24(4H, m), 8.75-8.82(2H, m), 9.41(1H, s), 10.73(1H, brs), 10.85(1H, s). FAB-MS: 540(M+H) <sup>+</sup>
110	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.89-2.40(4H, m), 2.70-2.90(2H, m), 3.17-3.40(2H, m), 4.38-4.52(2H, m), 4.58-5.04(1H, m), 7.36-7.58(6H, m), 8.01-8.18(3H, m), 8.76-8.86(2H, m), 9.42(1H, s), 10.68(1H, brs), 10.83-10.92(1H, m). FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup>
111	 HCl	NMR: $\delta$ 1.55-2.10(4H, m), 2.46-5.00(6H, m), 7.40-7.58(6H, m), 7.94-8.18(3H, m), 8.48-8.79(2H, m), 9.41(1H, s), 10.79(2H, brs). FAB-MS: 464(M+H) <sup>+</sup>
112	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.53-1.65(3H, m), 1.78-1.94(2H, m), 2.55-2.67(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.43(3H, s), 4.38(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.80(2H, s), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.57(4H, m), 7.88-7.92(1H, m), 8.03-8.12(2H, m), 8.26(1H, s), 8.81(1H, s), 10.08(1H, brs), 11.17(1H, s). FAB-MS: 504(M+H) <sup>+</sup>
113	 HCl	NMR: $\delta$ 1.21-1.35(1H, m), 1.55-1.65(3H, m), 1.74-1.91(2H, m), 2.56-2.68(2H, m), 3.20-3.28(2H, m), 4.40(2H, d, $J=4.9$ Hz), 7.40-7.67(9H, m), 8.02-8.22(4H, m), 8.58-8.80(3H, m), 10.11(1H, brs), 10.96(1H, s). FAB-MS: 500(M+H) <sup>+</sup>
114	 HCl	NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.72-1.86(3H, m), 2.31-2.40(1H, m), 2.57-2.62(2H, m), 2.64-2.73(1H, m), 2.84-2.92(1H, m), 3.16-3.24(2H, m), 4.37(2H, d, $J=4.9$ Hz), 5.04(1H, t, $J=6.4$ Hz), 5.27(1H, brs), 7.20(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37-7.42(2H, m), 7.45-7.56(4H, m), 7.69(1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.94(1H, s), 8.03(1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.66(1H, s), 10.11(1H, brs), 10.50(1H, s). FAB-MS: 427(M+H) <sup>+</sup>
115	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 0.87(12H, t, $J=6.6$ Hz), 1.92-2.04(2H, m), 2.68-2.74(4H, m), 4.55(2H, d, $J=5.4$ Hz), 7.43-7.47(2H, m), 7.48-7.60(4H, m), 8.04-8.10(1H, m), 8.13-8.18(2H, m), 8.79(1H, s), 8.86(1H, brs), 9.42(1H, s), 9.54(1H, brs), 10.95(1H, s). FAB-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>
116	 HCl	NMR: $\delta$ 0.94-1.02(3H, m), 1.06-1.14(3H, m), 2.52-2.58(2H, m), 2.78-3.08(4H, m), 3.10-3.40(9H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.00-4.14(1H, m), 4.45-4.65(2H, m), 4.80-4.92(1H, br), 7.18-7.22(1H, m), 7.36-7.44(2H, m), 7.46-7.58(4H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.79(1H, brs), 7.98-8.04(1H, m), 8.74(1H, br), 10.56(1H, s), 11.04(1H, br). FAB-MS: 555(M+H) <sup>+</sup>

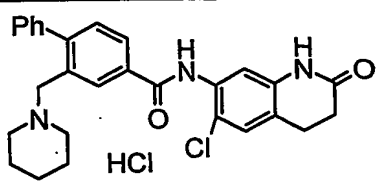
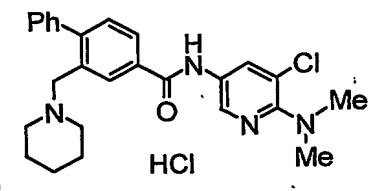
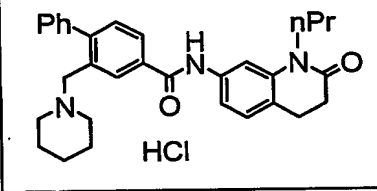
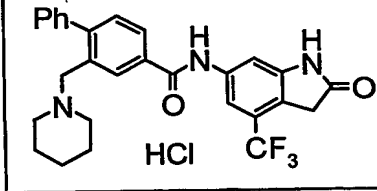
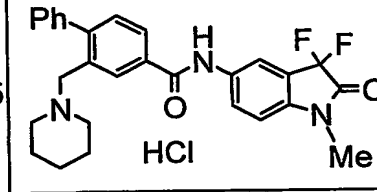
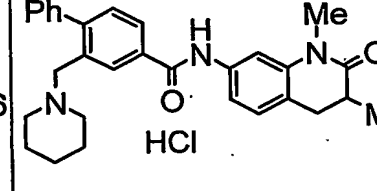
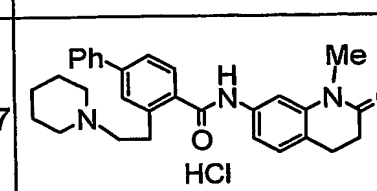
(表 2 6)

Ex	Structure(salt)	DATA
117		NMR: $\delta$ 1.02-1.20(6H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.60-2.72(1H,m), 2.80-2.90(2H,m), 2.90-3.04(1H,m), 3.26(3H,s), 3.28-3.70(5H,m), 3.73-3.83(1H,m), 3.88-3.98(1H,m), 4.00-4.10(1H,m), 4.15-4.28(1H,br), 4.33-4.45(1H,m), 4.62-5.12(1H,br), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.42(2H,m), 7.44-7.58(4H,m), 7.58-7.62(1H,m), 7.77(1H,brs), 8.05-8.12(1H,m), 8.42(1H,s), 10.00-10.55(1H,br), 10.80(1H,s). FAB-MS: 555(M+H) <sup>+</sup>
118		NMR: $\delta$ 0.93-1.01(3H,m), 1.04-1.12(3H,m), 1.35-1.50(1H,m), 1.56-1.76(3H,m), 1.90-2.05(1H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.62-2.72(1H,m), 2.76-2.88(3H,m), 3.08-3.28(8H,m), 3.42-3.54(1H,m), 4.42-4.52(2H,m), 7.18-7.24(1H,m), 7.34-7.44(2H,m), 7.46-7.60(4H,m), 7.64-7.68(1H,m), 7.82-7.84(1H,m), 7.98-8.12(1H,m), 8.79(1H,s), 10.52(1H,br), 10.64(1H,s). FAB-MS: 553(M+H) <sup>+</sup>
119		NMR: $\delta$ 0.86-0.92(6H,m), 1.57-1.84(3H,m), 1.95-2.08(1H,m), 2.36-2.44(1H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.80-2.88(2H,m), 2.90-2.98(1H,m), 3.08-3.23(4H,m), 3.27(3H,s), 3.43-3.48(1H,m), 3.63-3.77(2H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.34-7.37(1H,m), 7.38-7.52(6H,m), 7.63(1H,s), 7.85-7.91(1H,m), 8.14(1H,s), 10.23(1H,s). FAB-MS: 539(M+H) <sup>+</sup>
120		NMR: $\delta$ 1.30-1.50(1H,m), 1.60-1.90(3H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.60-2.70(1H,br), 2.82-2.95(4H,m), 3.15-3.27(4H,m), 3.37-3.48(1H,m), 4.35-4.70(2H,m), 7.18-7.24(1H,m), 7.37-7.42(2H,m), 7.47-7.58(5H,m), 7.65(1H,s), 8.07-8.18(1H,m), 8.48(1H,brs), 9.48-9.66(1H,br), 10.40(1H,s). FAB-MS: 522(M+H) <sup>+</sup>
121		NMR: $\delta$ 0.80(3H,t,J=7.3Hz), 1.15-1.25(1H,m), 1.40-1.52(3H,m), 1.60-1.70(2H,m), 1.84-1.94(1H,m), 2.00(2H,t,J=7.3Hz), 2.04-2.20(1H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.62-2.81(2H,m), 2.82-2.88(2H,m), 3.26(3H,s), 3.64-3.80(3H,br), 7.18-7.24(1H,m), 7.38-7.52(7H,m), 7.59-7.65(2H,m), 7.95-8.02(1H,m), 8.17(1H,s), 10.34(1H,s). FAB-MS: 539(M+H) <sup>+</sup>
122		NMR: $\delta$ 0.88(3H,d,J=6.4Hz), 1.25-1.45(4H,m), 1.42(3H,d,J=6.9Hz), 1.50-1.63(1H,m), 1.65-1.73(3H,m), 1.83-1.93(2H,m), 2.04-2.12(1H,m), 2.55-2.62(1H,m), 2.77-2.95(3H,m), 3.07-3.19(1H,m), 3.20-3.33(2H,m), 3.52(2H,s), 4.63(1H,q,J=6.8Hz), 6.95(1H,d,J=8.3Hz), 7.27(1H,dd,J=8.8,2.5Hz), 7.37-7.55(7H,m), 7.92(1H,dd,J=6.8,2.0Hz), 8.06(1H,d,J=2.0Hz), 10.27(1H,s), 10.75(1H,s). FAB-MS: 553(M+H) <sup>+</sup>
123		NMR: $\delta$ 0.81(3H,t,J=6.8Hz), 1.04(6H,s), 1.42(3H,d,J=6.4Hz), 2.36(2H,brs), 2.90-4.20(3H,m), 3.82(2H,brs), 4.63(1H,q,J=6.8Hz), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.25(1H,dd,J=8.8,2.5Hz), 7.31-7.38(3H,m), 7.39-7.52(3H,m), 7.58(1H,d,J=2.4Hz), 7.91(1H,d,J=7.7Hz), 8.28(1H,s), 10.24(1H,s), 10.71(1H,s). FAB-MS: 488(M+H) <sup>+</sup>

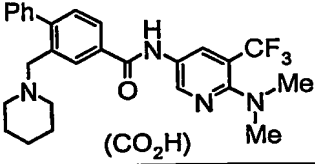
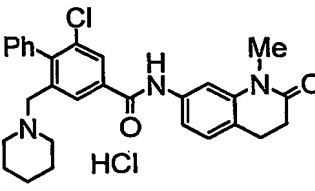
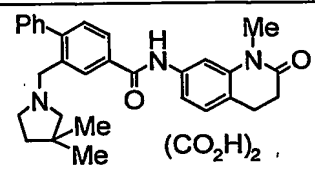
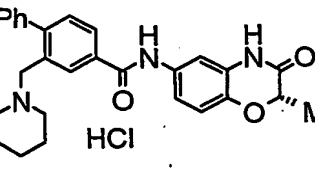
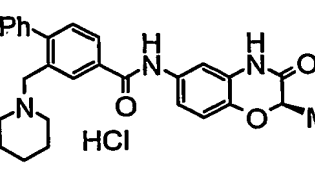
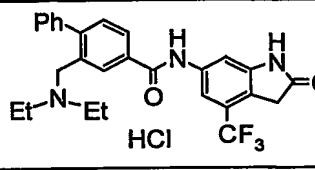
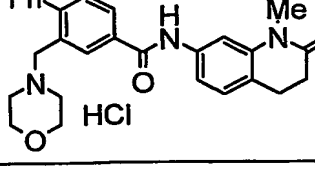
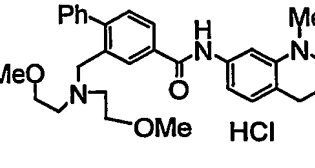
(表 2 7)

Ex	Structure(salt)	DATA
124		NMR: $\delta$ 1.21(3H, t, J=6.8Hz), 1.18-1.34(1H, m), 1.52-1.66(3H, m), 1.76-1.94(2H, m), 2.50-2.65(4H, m), 2.78-2.85(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 3.88(2H, q, J=6.8Hz), 4.38(2H, d, J=5.3Hz), 7.20(1H, d, J=5.3Hz), 7.35-7.58(6H, m), 7.65-7.72(1H, m), 7.85(1H, s), 7.95-8.07(1H, m), 8.79(1H, s), 10.23(1H, brs), 10.67(1H, s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
125		NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H, m), 1.54-1.64(3H, m), 1.72-1.86(2H, m), 2.55-2.63(4H, m), 2.82-2.89(2H, m), 3.18-3.26(2H, m), 4.20(2H, dt, J=22.9, 5.4Hz), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 4.67(2H, dt, J=47.4, 5.4Hz), 7.22(1H, d, J=8.3Hz), 7.37-7.57(6H, m), 7.63(1H, ddd, J=7.8, 2.0, 1.5Hz), 7.84(1H, d, J=1.5Hz), 8.05(1H, ddd, J=7.8, 2.0, 1.5Hz), 8.70(1H, d, J=1.5Hz), 9.99(1H, brs), 10.60(1H, s). FAB-MS: 486(M+H) <sup>+</sup>
126		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.52-1.66(3H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.53-2.67(2H, m), 3.16-3.23(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.3Hz), 6.39(1H, dd, J=9.3, 2.0Hz), 7.35-7.66(8H, m), 7.84(1H, d=9.3Hz), 8.06(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 8.17(1H, s), 8.68(1H, s), 10.05(1H, brs), 10.82(1H, s), 11.78(1H, s). FAB-MS: 438(M+H) <sup>+</sup>
127		NMR: $\delta$ 1.20-1.37(1H, m), 1.53-1.66(3H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.12(3H, s), 2.55-2.70(2H, m), 3.20-3.29(2H, m), 3.63(3H, s), 4.40(2H, d, J=5.4Hz), 7.36-7.58(6H, m), 7.63(1H, d, J=8.8Hz), 7.74(1H, s), 7.95(1H, dd, J=8.8, 1.4Hz), 8.04(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.28(1H, d, J=1.0Hz), 8.85(1H, s), 10.32(1H, brs), 10.96(1H, s). FAB-MS: 466(M+H) <sup>+</sup>
128		NMR: $\delta$ 1.13(3H, d, J=6.9Hz), 1.20-1.34(1H, m), 1.52-1.64(3H, m), 1.72-1.89(2H, m), 2.45-2.65(4H, m), 2.91(1H, dd, J=15.7, 5.9Hz), 3.19(2H, d, J=11.7Hz), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.58(7H, m), 7.59(1H, d, J=1.9Hz), 8.00(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 8.68(1H, d, J=1.5Hz), 10.15(1H, s), 10.21(1H, brs), 10.53(1H, s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
129		NMR: $\delta$ 1.19-1.30(1H, m), 1.53-1.66(3H, m), 1.80-1.97(2H, m), 2.55-2.69(2H, m), 3.23-3.26(2H, m), 3.61(3H, s), 4.40(2H, d, J=4.9Hz), 6.52(1H, d, J=9.3Hz), 7.36-7.58(6H, m), 7.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.86(1H, d, J=9.3Hz), 7.97(1H, dd, J=8.3, 1.4Hz), 8.05(1H, dd, J=8.3, 1.4Hz), 8.32(1H, d, J=1.4Hz), 8.84(1H, d, J=1.4Hz), 10.25(1H, brs), 11.01(1H, s). FAB-MS: 452(M+H) <sup>+</sup>
130		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H, m), 1.50-1.65(3H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.08(3H, s), 2.45-2.67(2H, m), 3.23(2H, d, J=11.2Hz), 4.39(2H, d, J=5.4Hz), 6.52(1H, d, J=9.3Hz), 7.36-7.66(8H, m), 8.03(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.21(1H, d, J=1.5Hz), 8.80(1H, d, J=1.4Hz), 10.42(1H, brs), 10.83(1H, s), 11.78(1H, s). FAB-MS: 452(M+H) <sup>+</sup>

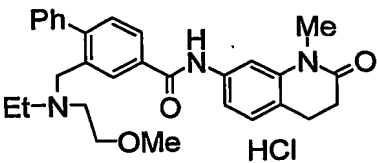
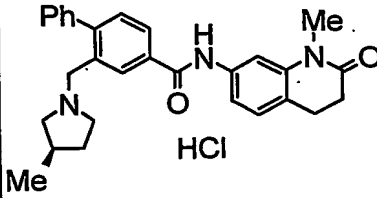
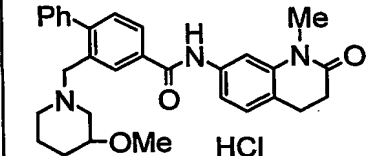
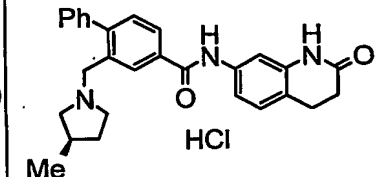
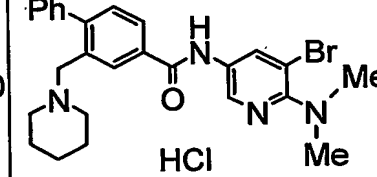
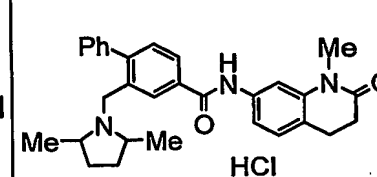
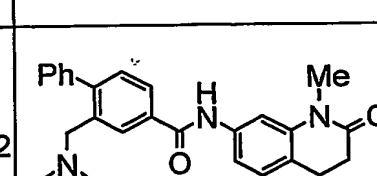
(表 28)

Ex	Structure(salt)	DATA
131		NMR: $\delta$ 1.23-1.31(1H,m), 1.52-1.78(5H,m), 2.46-2.64(4H,m), 2.89-2.94(2H,m), 3.16-3.23(2H,m), 4.37(2H,d,J=5.4Hz), 7.06(1H,s), 7.38-7.43(3H,m); 7.47-7.57(4H,m), 8.08(1H,dd,J=7.9,1.9Hz), 8.59(1H,d,J=1.9Hz), 9.90(1H,brs), 10.23(1H,s), 10.29(1H,s). FAB-MS: 474(M+H) <sup>+</sup>
132		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.52-1.64(3H,m), 1.80-1.94(2H,m), 2.56-2.68(2H,m), 2.91(6H,s), 3.16-3.26(2H,m), 4.39(2H,d,J=5.3Hz), 4.74(1H,brs), 7.36-7.42(2H,m), 7.46-7.58(4H,m), 8.02(1H,dd,J=8.3,1.5Hz), 8.40(1H,d,J=2.0Hz), 8.77(1H,d,J=2.5Hz), 8.80-8.84(1H,m), 10.22(1H,brs), 10.91(1H,s). FAB-MS: 449(M+H) <sup>+</sup>
133		NMR: $\delta$ 1.20-1.35(1H,m), 1.50-1.65(3H,m), 1.80-1.95(2H,m), 2.08(3H,s), 2.45-2.67(2H,m), 3.23(2H,d,J=11.2Hz), 4.39(2H,d,J=5.4Hz), 6.52(1H,d,J=9.3Hz), 7.36-7.66(8H,m), 8.03(1H,dd,J=1.4,7.8Hz), 8.21(1H,d,J=1.5Hz), 8.80(1H,d,J=1.4Hz), 10.42(1H,brs), 10.83(1H,s), 11.78(1H,s). FAB-MS: 452(M+H) <sup>+</sup>
134		NMR: $\delta$ 1.21-1.34(1H,m), 1.53-1.64(3H,m), 1.76-1.90(2H,m), 2.54-2.66(2H,m), 3.18-3.26(2H,m), 3.62(2H,s), 4.38(2H,d,J=5.2Hz), 7.38-7.43(2H,m), 7.47-7.57(5H,m), 7.90(2H,d,J=2.4Hz), 8.03(1H,dd,J=8.1,1.7Hz), 8.72(1H,d,J=1.5Hz), 10.11(1H,brs), 10.83(1H,s), 10.93(1H,s). FAB-MS: 494(M+H) <sup>+</sup>
135		NMR: $\delta$ 1.22-1.34(1H,m), 1.52-1.65(3H,m), 1.79-1.94(2H,m), 2.56-2.68(2H,m), 3.19(3H,s), 3.18-3.26(2H,m), 4.39(2H,d,J=4.9Hz), 7.28(1H,d,J=8.3Hz), 7.38-7.43(2H,m), 7.47-7.57(4H,m), 8.03(1H,d,J=7.8Hz), 8.18(1H,d,J=7.8Hz), 8.34(1H,m), 8.79(1H,m), 10.20(1H,brs), 10.91(1H,s). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup>
136		NMR: $\delta$ 0.92(3H,t,J=7.4Hz), 1.20-1.40(1H,m), 1.54-1.75(7H,m), 2.50-2.90(6H,m), 3.10-3.25(2H,m), 3.70-3.85(2H,m), 4.38(2H,d,J=5.4Hz), 6.52(1H,d,J=9.3Hz), 7.21(2H,d,J=8.3Hz), 7.37-7.61(5H,m), 7.77(1H,s), 8.08(1H,m), 8.58(1H,s), 9.71(1H,brs), 10.54(1H,s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
137		NMR: $\delta$ 1.34-1.47(1H,m), 1.64-1.86(5H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.80-2.88(2H,m), 2.88-3.00(2H,m), 3.19-3.25(2H,m), 3.24(3H,s), 3.34-3.42(2H,m), 3.44-3.51(2H,m), 7.19(1H,d,J=8.3Hz), 7.41-7.47(2H,m), 7.50-7.58(3H,m), 7.66-7.78(5H,m), 9.89(1H,brs), 10.51(1H,s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>

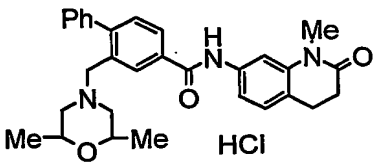
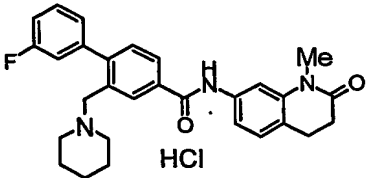
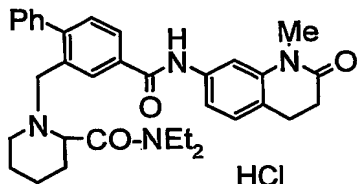
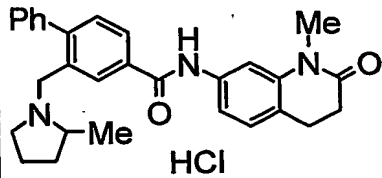
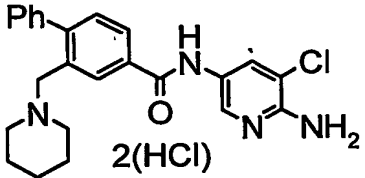
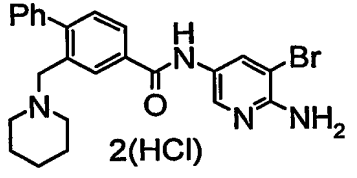
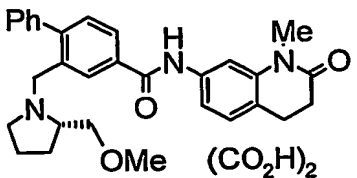
(表 2 9)

Ex	Structure(salt)	DATA
138	 (CO <sub>2</sub> H)	NMR: δ1.30-1.44(2H, brm), 1.48-1.60(4H, brm), 2.54-2.70(4H, brm), 2.90(6H, s), 3.90-4.08(2H, m), 7.40-7.55(6H, m), 8.06(1H, d, J=8.3Hz), 8.31(1H, brs), 8.46-8.49(1H, m), 8.85(1H, d, J=1.9Hz), 10.62-10.68(1H, brm). FAB-MS: 483(M+H) <sup>+</sup>
139	 HCl	NMR: δ1.22-1.35(1H, m), 1.56-1.66(3H, m), 1.76-1.90(2H, m), 2.53-2.68(4H, m), 2.81-2.89(2H, m), 3.26(3H, s), 3.26-3.37(2H, m), 4.14(2H, d, J=5.4Hz), 7.22(1H, d, J=7.8Hz), 7.31-7.36(2H, m), 7.49-7.59(3H, m), 7.64(1H, dd, J=8.3, 1.9Hz), 7.74(1H, d, J=1.9Hz), 8.18(1H, s), 8.72(1H, d, J=1.9Hz), 10.03(1H, brs), 10.69(1H, s). FAB-MS: 488(M+H) <sup>+</sup>
140	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: δ0.98(6H, s), 1.58(2H, t, J=7.3Hz), 2.45-2.63(4H, m), 2.80-3.02(4H, m), 3.26(3H, s), 4.07(2H, brs), 7.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.43-7.55(7H, m), 7.60(1H, s), 8.04(1H, d, J=7.8Hz), 8.24(1H, s), 10.37(1H, s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
141	 HCl	NMR: δ1.20-1.34(1H, m), 1.42(3H, d, J=6.8Hz), 1.53-1.62(3H, m), 1.71-1.86(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.14-3.24(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 4.63(1H, q, J=6.9Hz), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.34-7.42(3H, m), 7.45-7.57(4H, m), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 7.99-8.05(1H, m), 8.65(1H, s), 10.08(1H, brs), 10.52(1H, s), 10.75(1H, s). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
142	 HCl	NMR: δ1.20-1.34(1H, m), 1.42(3H, d, J=6.8Hz), 1.53-1.62(3H, m), 1.71-1.86(2H, m), 2.53-2.65(2H, m), 3.14-3.24(2H, m), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 4.63(1H, q, J=6.9Hz), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.34-7.42(3H, m), 7.45-7.57(4H, m), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 7.99-8.05(1H, m), 8.65(1H, s), 10.08(1H, brs), 10.52(1H, s), 10.75(1H, s). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
143	 HCl	NMR: δ0.97(6H, t, J=7.0Hz), 2.73-2.89(2H, m), 2.94-3.10(2H, m), 3.62(2H, s), 4.35-4.45(2H, m), 7.38-7.46(2H, m), 7.47-7.59(4H, m), 7.83-7.94(2H, m), 7.99-8.07(1H, m), 8.67(1H, s), 10.15(1H, brs), 10.82(1H, s), 10.85-10.93(1H, m). FAB-MS: 482(M+H) <sup>+</sup>
144	 HCl	NMR: δ2.53-2.58(2H, m), 2.75-2.88(4H, m), 3.19-3.27(5H, m), 3.70-3.90(4H, m), 4.40-4.50(2H, m), 7.19-7.22(1H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.46-7.56(4H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.75(1H, s), 8.02-8.07(1H, m), 8.68(1H, s), 10.57(1H, s), 10.69(1H, brs). FAB-MS: 456(M+H) <sup>+</sup>
145	 HCl	NMR: δ2.52-2.60(2H, m), 2.80-2.88(2H, s), 3.13(3H, s), 3.13-3.22(4H, m), 3.36(6H, s), 3.56-3.65(4H, m), 4.59(2H, d, J=4.9Hz), 7.20(1H, d, J=8.3Hz), 7.38-7.60(6H, m), 7.66(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 7.80(1H, s), 8.06(1H, d, J=8.3Hz), 8.77(1H, s), 10.46(1H, brs), 10.60(1H, s). FAB-MS: 502(M+H) <sup>+</sup>

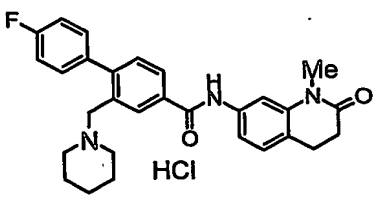
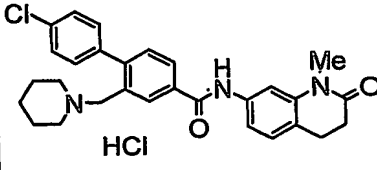
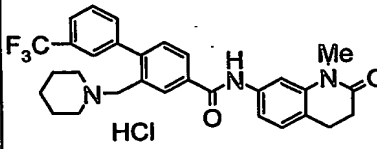
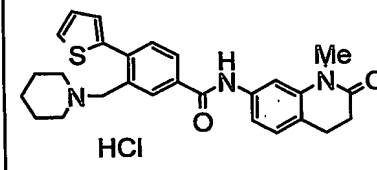
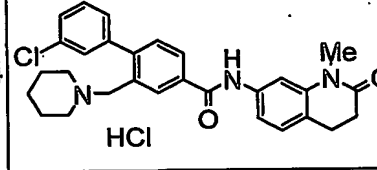
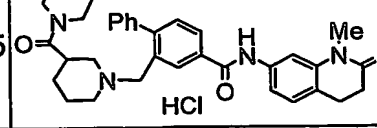
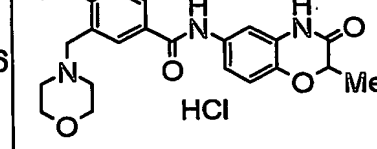
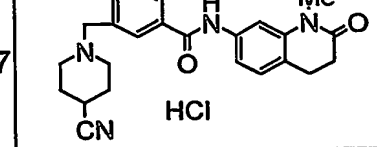
(表 30)

Ex	Structure(salt)	DATA
146		NMR: $\delta$ 0.98(3H,t,J=7.3Hz), 2.57-2.60(2H,m), 2.80-2.90(2H,m), 2.80-3.40(6H,m), 3.15(3H,s), 3.26(3H,s), 3.52-3.65(2H,m), 4.40-4.60(2H,m), 7.20(1H,d,J=8.3Hz), 7.37-7.60(6H,m), 7.66(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 7.82(1H,d,J=1.5Hz), 8.04(1H,d,J=7.8Hz), 8.76(1H,s), 10.44(1H,brs), 10.63(1H,s). FAB-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>
147		NMR: $\delta$ 0.88-1.00(3H,m), 1.36-1.56(1H,m), 1.90-2.05(1H,m), 2.15-2.40(2H,m), 2.52-2.75(2H,m), 2.80-3.00(3H,m), 3.25(3H,s), 3.36-3.50(2H,m), 4.44-4.52(2H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.43(2H,m), 7.46-7.58(4H,m), 7.64-7.70(1H,m), 7.80(1H,s), 8.00-8.04(1H,m), 8.70-8.74(1H,m), 10.56(1H,s), 10.75-10.95(1H,br). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
148		NMR: $\delta$ 1.10-1.26(1H,m), 1.45-2.00(5H,m), 2.54-2.57(2H,m), 2.69-2.86(3H,m), 3.06-3.79(2H,m), 3.21(3H,s), 3.25(3H,s), 4.27-4.32, 4.61-4.54(2H,m), 7.19-7.22(1H,m), 7.35-7.75(7H,m), 7.82(1H,s), 7.99, 8.01(1H,d,J=8.3Hz), 8.62, 8.78(1H,s), 9.50-10.65(2H,m). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>
149		NMR: $\delta$ 0.87-0.98(3H,m), 1.35-1.54(1H,m), 1.90-2.05(1H,m), 2.10-2.47(3H,m), 2.70-3.00(5H,m), 3.34-3.50(1H,m), 4.42-4.50(2H,m), 7.12-7.16(1H,m), 7.32-7.37(1H,m), 7.38-7.43(2H,m), 7.46-7.57(4H,m), 7.60(1H,s), 7.99-8.05(1H,m), 8.61(1H,brs), 10.17(1H,s), 10.43(1H,s), 10.74(1H,brs). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup>
150		NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H,m), 1.53-1.64(3H,m), 1.71-1.86(2H,m), 2.54-2.66(2H,m), 2.87(6H,s), 3.17-3.23(2H,m), 4.38(2H,d,J=5.4Hz), 7.37-7.57(6H,m), 8.05(1H,dd,J=7.8,2.0Hz), 8.50(1H,d,J=2.4Hz), 8.69(1H,d,J=1.5Hz), 8.77(1H,d,J=2.4Hz), 9.91(1H,brs), 10.79(1H,s). FAB-MS: 493, 495(M+H) <sup>+</sup>
151		NMR: $\delta$ 0.79(3H,d,J=6.8Hz), 1.39(3H,d,J=6.4Hz), 1.46-1.56(1H,m), 1.58-1.70(1H,m), 1.96-2.12(1H,m), 2.18-2.32(1H,m), 2.53-2.58(2H,m), 2.82-2.88(2H,m), 3.26(3H,s), 3.42-3.52(1H,m), 3.64-3.74(1H,br), 4.08-4.41(1H,m), 4.66-4.77(1H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.46(2H,m), 7.48-7.60(4H,m), 7.66-7.72(1H,m), 7.82-7.86(1H,m), 8.05-8.10(1H,m), 9.00(1H,s), 10.26(1H,brs), 10.58(1H,s). FAB-MS: 468(M+H) <sup>+</sup>
152		NMR: $\delta$ 0.84-1.10(3H,m), 1.78-2.06(2H,m), 2.52-2.58(2H,m), 2.77-2.98(4H,m), 3.15-3.22(2H,m), 3.25(3H,s), 3.35-3.50(2H,m), 4.07(1H,br), 4.40-4.60(2H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.38-7.44(2H,m), 7.46-7.58(4H,m), 7.58-7.70(1H,m), 7.74-7.82(1H,m), 7.99-8.09(1H,m), 8.65-8.75(1H,m), 10.51(1H,s), 11.12(1H,s). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>

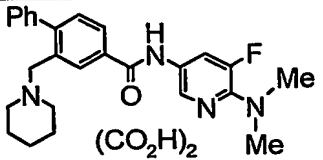
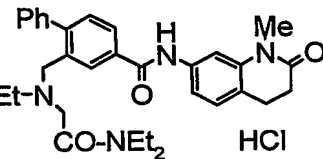
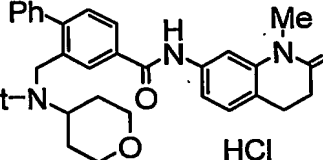
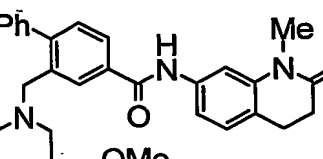
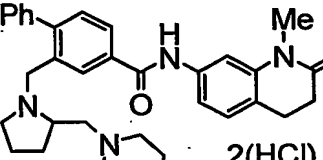
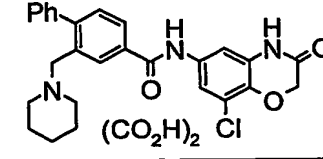
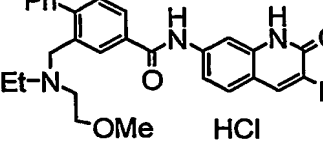
(表 3 1)

Ex	Structure(salt)	DATA
153	 HCl	NMR: $\delta$ 1.02(6H, d, J=6.4Hz), 2.28-2.38(2H, m), 2.52-2.58(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 3.18-3.26(5H, m), 3.95-4.14(2H, m), 4.37-4.52(2H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.38-7.44(2H, m), 7.46-7.58(4H, m), 7.60-7.70(1H, m), 7.78(1H, brs), 8.00-8.08(1H, m), 8.72(1H, br), 10.50-10.60(1H, m), 10.98(1H, br). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>
154	 HCl	NMR: $\delta$ 1.23-1.35(1H, m), 1.55-1.67(3H, m), 1.67-1.78(2H, m), 2.53-2.58(2H, m), 2.60-2.71(2H, m), 2.81-2.88(2H, m), 3.19-3.27(5H, m), 4.37(2H, d, J=5.4Hz), 7.19-7.26(2H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.50-7.63(3H, m), 7.71(1H, s), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 8.60(1H, s), 9.74(1H, brs), 10.58(1H, s). FAB-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>
155	 HCl	NMR: $\delta$ 1.05-1.17(6H, m), 1.40-1.57(2H, m), 1.60-1.76(2H, m), 1.78-1.96(2H, m), 2.36-2.44(1H, m), 2.52-2.58(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.26(3H, s), 3.27-3.40(3H, br), 3.46-3.54(1H, m), 4.00-4.14(1H, m), 4.32-4.40(1H, m), 4.50-4.60(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.36-7.42(2H, m), 7.44-7.60(5H, m), 7.73(1H, s), 8.06-8.12(1H, m), 8.38(1H, s), 9.67-9.80(1H, m), 10.72(1H, brs). FAB-MS: 553(M+H) <sup>+</sup>
156	 HCl	NMR: $\delta$ 1.33(3H, d, J=6.4Hz), 1.54-1.90(3H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.52-2.58(2H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.82-2.88(2H, m), 3.26(3H, s), 3.28-3.38(2H, m), 4.12-4.24(1H, m), 4.70-4.80(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.38-7.46(2H, m), 7.46-7.60(4H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.76-7.84(1H, m), 8.00-8.08(1H, m), 8.64-8.72(1H, m), 10.27(1H, br), 10.59(1H, s). FAB-MS: 454(M+H) <sup>+</sup>
157	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H, m), 1.50-1.63(3H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.58-2.68(2H, m), 3.14-3.28(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 3.85-5.25(3H, brm), 7.40(2H, d, J=6.9Hz), 7.44-7.56(4H, m), 8.00(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 8.47(1H, d, J=2.0Hz), 8.61(1H, d, J=2.0Hz), 8.78(1H, s), 10.08(1H, brs), 10.94(1H, s). FAB-MS: 421(M+H) <sup>+</sup>
158	 2(HCl)	1.24-1.34(1H, m), 1.50-1.65(3H, m), 1.75-1.93(2H, m), 2.56-2.69(2H, m), 3.14-3.26(2H, m), 4.03(3H, brs), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 7.34-7.56(6H, m), 8.02(1H, d, J=7.8, 2.0, 1.5Hz), 8.60(1H, d, J=2.0Hz), 8.64(1H, d, J=2.0Hz), 8.77(1H, d, J=1.5Hz), 10.06(1H, brs), 10.92(1H, s). FAB-MS: 467(M+H) <sup>+</sup>
159	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.45-1.60(1H, m), 1.60-1.75(2H, m), 1.80-2.00(1H, m), 2.35-2.48(1H, br), 2.52-2.58(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 2.90-3.02(1H, br), 3.05-3.22(5H, m), 3.26(3H, s), 3.30-3.40(1H, br), 3.75-4.00(1H, br), 4.30-4.50(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.38-7.58(7H, m), 7.64(1H, s), 7.95-8.10(1H, m), 8.25(1H, s), 10.39(1H, s). FAB-MS: 484(M+H) <sup>+</sup>

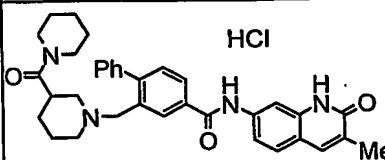
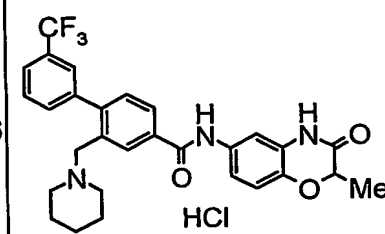
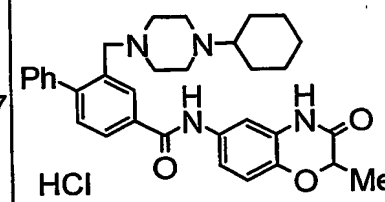
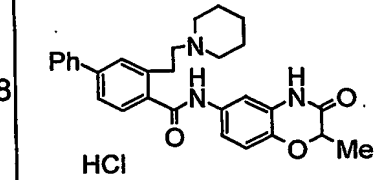
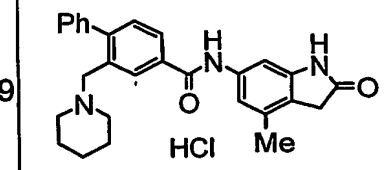
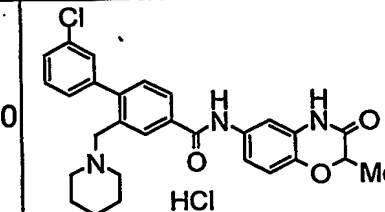
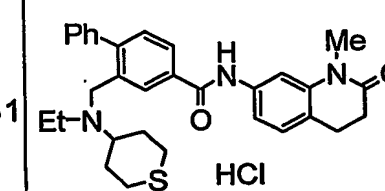
(表 3 2)

Ex	Structure(salt)	DATA
160		NMR: $\delta$ 1.20-1.34(1H,m), 1.54-1.65(3H,m), 1.74-1.87(2H,m), 2.52-2.68(4H,m), 2.80-2.87(2H,m), 3.16-3.27(5H,m), 4.34(2H,d,J=5.3Hz), 7.20(1H,d,J=8.3Hz), 7.33-7.40(2H,m), 7.42-7.50(3H,m), 7.64(1H,dd,J=8.8,2.0Hz), 7.96(1H,d,J=1.9Hz), 8.04(1H,dd,J=8.8,2.0Hz), 8.69(1H,s), 9.98(1H,s), 10.62(1H,s). FAB-MS: 472(M+H) <sup>+</sup>
161		NMR: $\delta$ 1.20-1.37(1H,m), 1.54-1.68(3H,m), 1.76-1.96(2H,m), 2.60-2.72(4H,m), 2.78-2.90(2H,m), 3.16-3.36(5H,m), 4.27-4.42(2H,m), 7.20(1H,d,J=8.3Hz), 7.38-7.52(3H,m), 7.52-7.62(2H,m), 7.64-7.71(1H,m), 7.76-7.84(1H,m), 7.95-8.07(1H,m), 8.77(1H,s), 10.17(1H,brs), 10.63-10.73(1H,m). FAB-MS: 488(M) <sup>+</sup>
162		NMR: $\delta$ 1.18-1.37(1H,m), 1.50-1.69(3H,m), 1.79-1.97(2H,m), 2.52-2.72(4H,m), 2.79-2.90(2H,m), 3.18-3.28(5H,m), 4.26-4.42(2H,m), 7.20(1H,d,J=8.3Hz), 7.53(1H,d,J=7.8Hz), 7.64-7.90(6H,m), 8.03-8.10(1H,m), 8.78-8.87(1H,m), 10.24(1H,brs), 10.66-10.75(1H,m). FAB-MS: 522(M+H) <sup>+</sup>
163		NMR: $\delta$ 1.25-1.42(1H,m), 1.54-1.72(3H,m), 1.78-1.97(2H,m), 2.52-2.59(2H,m), 2.60-2.90(4H,m), 3.17-3.49(5H,m), 4.46-4.60(2H,m), 7.13-7.35(3H,m), 7.56-7.69(2H,m), 7.73-7.85(2H,m), 7.95-8.07(1H,m), 8.77(1H,brs), 10.26(1H,brs), 10.61-10.71(1H,m). FAB-MS: 460(M+H) <sup>+</sup>
164		NMR: $\delta$ 1.20-1.38(1H,m), 1.52-1.69(3H,m), 1.78-1.97(2H,m), 2.52-2.74(4H,m), 2.78-2.89(2H,m), 3.17-3.28(5H,m), 4.28-4.43(2H,m), 7.20(1H,d,J=7.9Hz), 7.32-7.40(1H,m), 7.44-7.60(4H,m), 7.64-7.72(1H,m), 7.76-7.83(1H,m), 7.97-8.06(1H,m), 8.80(1H,s), 10.20(1H,brs), 10.64-10.73(1H,m). FAB-MS: 488(M) <sup>+</sup>
165		NMR: $\delta$ 1.90-2.06(10H,m), 2.50-3.30(7H,m), 3.32-3.40(m,6H), 3.26(3H,s), 4.10-4.24, 4.38-4.54(2H,m), 7.16-7.24(1H,m), 7.34-7.68(7H,m), 7.79(1H,s), 8.02, 8.06(1H,d,J=8.3Hz), 8.55, 8.72(1H,s), 9.15, 10.28(1H,brs), 10.40, 10.60(1H,s). FAB-MS: 565(M) <sup>+</sup>
166		NMR: $\delta$ 1.42(3H,d,J=6.8Hz), 2.73-2.85(2H,m), 3.17-3.26(2H,m), 3.73-3.88(4H,m), 4.41-4.49(2H,m), 4.63(1H,d,J=6.8Hz), 6.96(1H,d,J=8.3Hz), 7.33-7.42(3H,m), 7.45-7.57(4H,m), 7.68(1H,s), 8.02(1H,d,J=7.8Hz), 8.65(1H,s), 10.49(1H,s), 10.75(1H,s), 10.71-10.86(1H,br). FAB-MS: 458(M+H) <sup>+</sup>
167		NMR: $\delta$ 1.79-2.25(4H,m), 2.50-2.90(9H,m), 3.26(3H,s), 4.38, 4.51(2H,s), 7.21(1H,d,J=8.3Hz), 7.44-7.70(7H,m), 8.05(1H,d,J=7.8Hz), 7.74(1H,s), 8.63(1H,s), 10.22(1H,brs), 10.56(1H,s). FAB-MS: 479(M) <sup>+</sup>

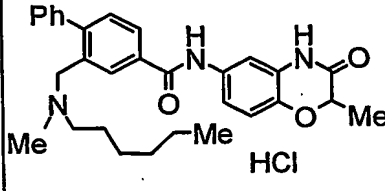
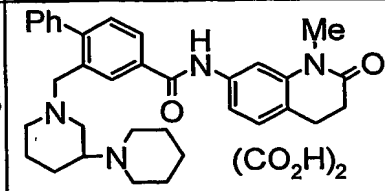
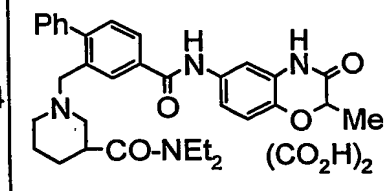
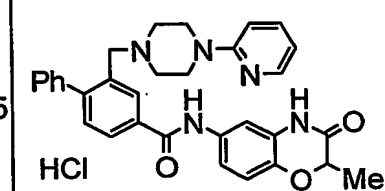
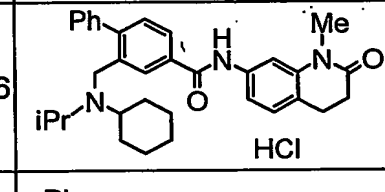
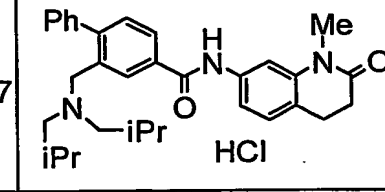
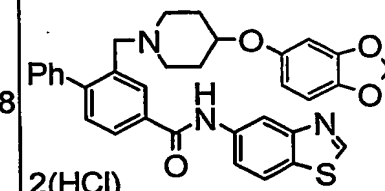
(表 3 3)

Ex	Structure(salt)	DATA
168	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.36-1.60(6H, m), 2.56-2.73(4H, m), 2.98(3H, s), 2.99(3H, s), 3.75-6.30(4H, brm), 7.41-7.54(6H, m), 7.97(1H, dd, J=15.1, 2.0 Hz), 8.04(1H, ddd, J=7.8, 2.0, 1.5 Hz), 8.29(1H, s), 8.39(1H, m), 10.49(1H, s). FAB-MS: 433(M+H) <sup>+</sup>
169	 HCl	NMR: $\delta$ 0.77(3H, t, J=7.4 Hz), 1.03-1.10(6H, m), 2.50-2.60(2H, m), 2.67-2.73(1H, m), 2.83-2.87(2H, m), 2.87-3.00(1H, m), 3.18-3.41(4H, m), 3.26(3H, s), 4.35, 4.44(2H, m), 4.46-4.55(2H, m), 7.22(1H, d, J=8.3 Hz), 7.40-7.59(7H, m), 7.66(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.3 Hz), 8.52(1H, s), 9.55(1H, brs), 10.50(1H, s). FAB-MS: 527(M+H) <sup>+</sup>
170	 HCl	NMR: $\delta$ 1.03(3H, t, J=7.3 Hz), 1.36(1H, d, J=11.7 Hz), 1.64-1.80(2H, m), 2.06(1H, d, J=11.7 Hz), 2.50-2.57(2H, m), 2.83-2.96(4H, m), 3.13(1H, t, J=11.7 Hz), 3.24-3.34(2H, m), 3.25(3H, s), 3.76(1H, d, J=7.9 Hz), 3.87(1H, d, J=7.9 Hz), 4.34(1H, dd, J=13.6, 6.3 Hz), 4.65(1H, dd, J=13.6, 4.9 Hz), 7.20(1H, d, J=7.9 Hz), 7.42-7.58(6H, m), 7.66(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.83(1H, d, J=7.9 Hz), 8.03(1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 8.71(1H, dd, J=1.5 Hz), 10.23(1H, brs), 10.69(1H, s). FAB-MS: 498(M+H) <sup>+</sup>
171	 HCl	NMR: $\delta$ 1.02-1.07(1H, m), 1.57-1.69(2H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.28-2.44(2H, m), 2.50-2.58(2H, m), 2.83-2.86(2H, m), 3.02-3.06(1H, m), 3.17-3.47(5H, m), 3.19(3H, s), 3.25(3H, s), 4.35-4.47(2H, m), 7.20(1H, d, J=8.3 Hz), 7.34-7.58(6H, m), 7.66(1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 7.80(1H, d, J=2.0 Hz), 8.02(1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 8.78(1H, dd, J=2.0 Hz), 10.40(1H, brs), 10.66(1H, s). FAB-MS: 498(M+H) <sup>+</sup>
172	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.28-1.45(1H, br), 1.55-2.00(9H, m), 2.28-2.42(1H, br), 2.52-2.58(2H, m), 2.80-2.88(2H, m), 2.90-3.00(2H, br), 3.13-3.23(2H, m), 3.25(3H, s), 3.48-3.58(2H, br), 3.94-4.12(2H, m), 4.14-4.32(1H, m), 5.06-5.18(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.34-7.42(2H, m), 7.48-7.58(4H, m), 7.65-7.73(1H, s), 7.80(1H, s), 7.98-8.05(1H, s), 8.79(1H, s), 10.50(1H, s), 10.92(1H, s), 11.11(1H, s). FAB-MS: 537(M+H) <sup>+</sup>
173	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.30-1.44(2H, m), 1.46-1.56(4H, m), 2.32-2.69(2H, m), 3.10-4.05(4H, m), 4.65(2H, s), 7.12(1H, s), 7.20(1H, s), 7.40-7.54(6H, m), 8.00-8.09(1H, m), 8.23(1H, s), 10.05(1H, s), 10.90(1H, s). FAB-MS: 476(M+H) <sup>+</sup>
174	 HCl	NMR: $\delta$ 0.97(3H, t, J=7.3 Hz), 2.08(3H, s), 2.75-3.50(4H, m), 3.16(3H, s), 3.57(2H, s), 4.44-4.55(2H, d, m), 7.42(2H, d, J=6.8 Hz), 7.46-7.62(6H, m), 7.71(1H, s), 8.07(1H, d, J=7.8 Hz), 8.13(1H, s), 8.65(1H, s), 10.15(1H, brs), 10.48(1H, s), 11.78(1H, s). FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup>

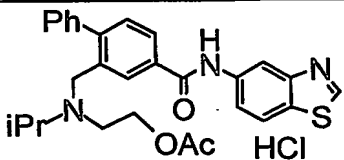
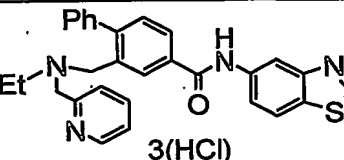
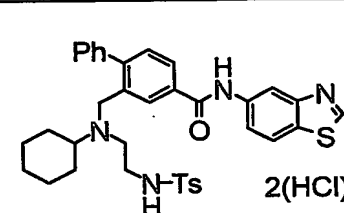
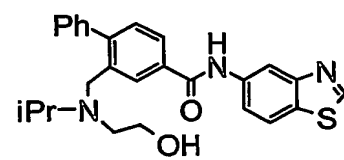
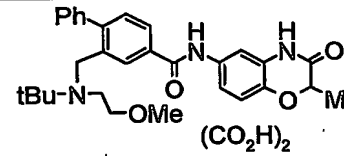
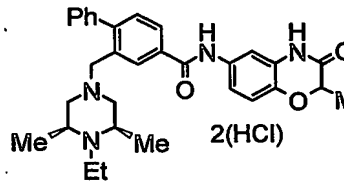
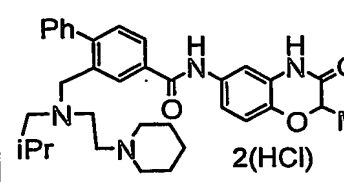
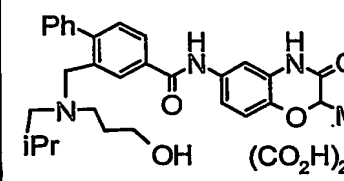
(表 3 4)

Ex	Structure(salt)	DATA
175		NMR: $\delta$ 1.39-1.74(10H, m), 2.08(3H, s), 2.49-3.37(9H, m), 4.15-4.21, 4.45-4.49(2H, m), 7.30-7.62(8H, m), 7.71(1H, s), 7.90-8.16(2H, m), 8.54, 8.67(1H, s), 9.13, 10.23(1H, brs), 10.56, 10.73(1H, s), 11.78, 11.80(1H, s). FAB-MS: 563(M+H) <sup>+</sup>
176		NMR: $\delta$ 1.20-1.33(1H, m), 1.43(3H, d, J=6.8Hz), 1.55-1.64(3H, m), 1.70-1.84(2H, m), 2.58-2.70(2H, m), 3.16-3.26(2H, m), 4.34(2H, d, J=4.9Hz), 4.64(1H, q, J=6.8Hz), 6.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.35(1H, d, J=8.3Hz), 7.64-7.68(1H, m), 7.70-7.80(3H, m), 7.87(1H, d, J=7.4Hz), 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 8.65(1H, brs), 9.96(1H, brs), 10.54(1H, s), 10.76(1H, s). FAB-MS: 524(M+H) <sup>+</sup>
177		NMR: $\delta$ 1.00-1.12(1H, m), 1.16-1.29(2H, m), 1.29-1.42(2H, m), 1.42(3H, d, J=6.8Hz), 1.55-1.64(1H, m), 1.74-1.84(2H, m), 2.01-2.10(2H, m), 2.32-2.42(2H, m), 2.76-2.86(2H, m), 2.86-2.99(2H, m), 3.03-3.13(1H, m), 2.80-3.37(2H, m), 3.52(2H, s), 4.63(1H, q, J=6.8Hz), 6.95(1H, d, J=8.8Hz), 7.28(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.38-7.55(7H, m), 7.94(1H, d, J=7.8Hz), 8.05(1H, s), 9.45(1H, brs), 10.28(1H, s), 10.75(1H, s). FAB-MS: 539(M+H) <sup>+</sup>
178		NMR: $\delta$ 1.33-1.46(1H, m), 1.42(3H, d, J=6.9Hz), 1.60-1.90(5H, m), 2.88-3.00(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.32-3.53(4H, m), 4.62(1H, q, J=6.8Hz), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.23(1H, dd, J=8.8, 2.5Hz), 7.41-7.46(1H, m), 7.48-7.56(3H, m), 7.62-7.77(5H, m), 9.66(1H, brs), 10.45(1H, s), 10.74(1H, s). FAB-MS: 470(M+H) <sup>+</sup>
179		NMR: $\delta$ 1.18-1.37(1H, m), 1.50-1.68(3H, m), 1.72-1.92(2H, m), 2.18(3H, s), 2.53-2.70(2H, m), 3.14-3.26(2H, m), 3.37(2H, s), 4.31-4.44(2H, m), 7.26-7.60(8H, m), 8.00(1H, d, J=7.9Hz), 8.68(1H, s), 10.22(1H, brs), 10.40(1H, s), 10.44-10.54(1H, m). FAB-MS: 440(M+H) <sup>+</sup>
180		NMR: $\delta$ 1.20-1.37(1H, m), 1.45(3H, d, J=6.3Hz), 1.54-1.68(3H, m), 1.70-1.88(2H, m), 2.58-2.74(2H, m), 3.14-3.26(2H, m), 4.26-4.40(2H, m), 4.63(1H, q, J=6.7Hz), 6.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.32-7.40(2H, m), 7.46-7.60(4H, m), 7.67(1H, s), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 8.64(1H, s), 9.99(1H, brs), 10.50-10.58(1H, m), 10.75(1H, s). FAB-MS: 490(M+H) <sup>+</sup>
181		NMR: $\delta$ 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.50-1.70(2H, m), 1.81(1H, d, J=11.8Hz), 2.36(1H, d, J=12.2Hz), 2.50-2.70(5H, m), 2.85(2H, t, J=6.8Hz), 2.88-3.12(3H, m), 3.25(3H, s), 3.29-3.40(2H, m), 4.37(1H, dd, J=14.1, 5.4Hz), 4.57(1H, dd, J=14.1Hz, 5.4Hz), 7.20(1H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.60(6H, m), 7.64(1H, dd, J=8.3, 1.5), 7.79(1H, d, J=1.4Hz), 8.07(1H, dd, J=8.3, 1.5Hz), 8.67(1H, s), 9.88(brs), 10.65(1H, s). FAB-MS: 514(M+H) <sup>+</sup>

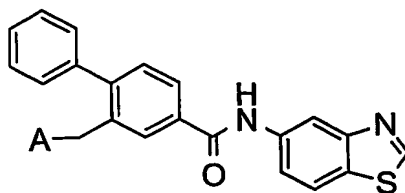
(表 3 5)

Ex	Structure(salt)	DATA
182	 HCl	NMR: $\delta$ 0.84(3H,t,J=7.1Hz), 1.08-1.38(8H,m), 1.42(3H,d,J=6.8Hz), 1.45-1.57(1H,m), 2.46-2.54(2H,m), 2.65-2.78(1H,m), 2.79-2.97(1H,m), 4.20-4.37(1H,m), 4.47-4.57(1H,m), 4.63(1H,q,J=6.9Hz), 6.96(1H,d,J=8.8Hz), 7.34(1H,dd,J=8.8,2.5Hz), 7.41(2H,d,J=6.4Hz), 7.46-7.57(4H,m), 7.65(1H,d,J=1.9Hz), 8.04(1H,d,J=7.8Hz), 8.53(1H,s), 10.06(1H,brs), 10.45(1H,s), 10.75(1H,s). FAB-MS: 486(M+H) <sup>+</sup>
183	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 1.35-1.55(4H,m), 1.65-1.78(5H,m), 1.82-1.92(1H,m), 1.93-2.02(1H,br), 2.07-2.17(1H,m), 2.52-2.65(3H,m), 2.80-2.87(2H,m), 2.92-3.22(6H,m), 3.26(3H,s), 3.48-3.58(2H,m), 7.17-7.22(1H,m), 7.36-7.45(4H,m), 7.45-7.54(3H,m), 7.62(1H,s), 7.92-7.98(1H,m), 8.10(1H,s), 10.41(1H,s). FAB-MS: 537(M+H) <sup>+</sup>
184	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 0.95(3H,t,J=7.1Hz), 1.05(3H,t,J=7.1Hz), 1.28-1.68(4H,m), 1.42(3H,d,J=6.8Hz), 1.90-2.23(1H,m), 2.60-2.78(1H,m), 2.80-2.91(1H,m), 3.07-4.00(8H,m), 4.63(1H,q,J=6.9Hz), 6.95(1H,d,J=8.3Hz), 7.26(1H,dd,J=8.8,2.4Hz), 7.37-7.52(6H,m), 7.53(1H,d,J=2.4Hz), 7.92-8.00(1H,m), 8.08-8.20(1H,m), 10.27(1H,s), 10.74(1H,s). FAB-MS: 555(M+H) <sup>+</sup>
185	 HCl	NMR: $\delta$ 1.42(3H,d,J=6.8Hz), 2.74-2.87(2H,m), 3.28-3.40(4H,m), 4.17-4.28(2H,m), 4.44-4.57(2H,m), 4.63(1H,q,J=6.9Hz), 6.66-6.73(1H,m), 6.83-6.88(1H,m), 6.96(1H,d,J=8.8Hz), 7.32-7.61(8H,m), 7.67(1H,s), 8.01-8.07(1H,m), 8.08-8.12(1H,s), 8.64(1H,s), 10.50(1H,s), 10.59(1H,s), 10.75(1H,s). FAB-MS: 534(M+H) <sup>+</sup>
186	 HCl	NMR: $\delta$ 0.88-1.94(16H,m), 2.52-2.88(4H,m), 3.12-3.70(5H,m), 4.50(2H,d,J=4.4Hz), 7.21(1H,d,J=8.3Hz), 7.42-7.66(7H,m), 7.81(1H,s), 8.03(1H,d,J=7.8Hz), 8.54(1H,s), 9.19(1H,brs), 10.82(1H,s). FAB-MS: 510(M+H) <sup>+</sup>
187	 HCl	NMR: $\delta$ 0.85(12H,t,J=6.8Hz), 1.89-2.00(2H,m), 2.53-2.58(2H,m), 2.67-2.72(4H,m), 2.82-2.87(2H,m), 3.26(3H,s), 4.53(2H,d,J=4.9Hz), 7.21(1H,d,J=8.3Hz), 7.42-7.63(7H,m), 7.54(1H,d,J=1.9Hz), 7.88-7.94(1H,m), 8.70(1H,d,J=1.4Hz), 9.31(1H,brs), 10.64(1H,s). FAB-MS: 498(M+H) <sup>+</sup>
188	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.76-1.88(1H,m), 1.95-2.13(2H,m), 2.17-2.32(1H,m), 2.71-2.90(2H,m), 3.16-3.28(1H,m), 3.30-3.42(1H,m), 4.29-4.56(3H,m), 5.95(2H,d,J=7.3Hz), 6.36(1H,dd,J=8.8,2.4Hz), 6.64(1H,dd,J=6.3,2.0Hz), 6.79(1H,dd,J=8.3,4.9Hz), 7.38-7.45(2H,m), 7.47-7.58(4H,m), 8.02-8.08(1H,m), 8.09-8.18(2H,m), 8.78-8.92(2H,m), 9.42(1H,s), 10.75(1H,brs), 10.92(1H,d,J=2.9Hz). FAB-MS: 564(M+H) <sup>+</sup>

(表 3 6)

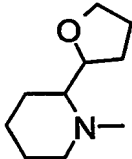
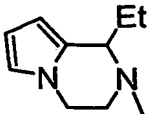
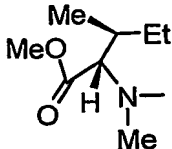
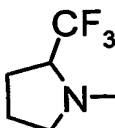
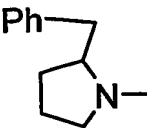

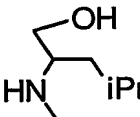
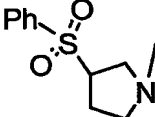
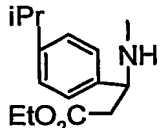
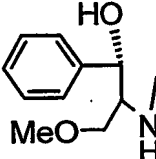
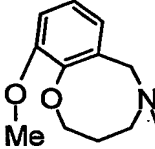
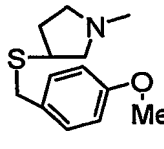
Ex	Structure(salt)	DATA
189	 HCl	NMR: $\delta$ 0.85(3H,d,J=6.6Hz), 1.22(3H,d,J=6.6Hz), 2.03(3H,s), 3.08-3.20(1H,m), 3.27-3.40(2H,m), 4.32-4.47(2H,m), 4.48-4.60(2H,m), 7.43-7.59(6H,m), 8.04-8.12(2H,m), 8.16(1H,d,J=8.3Hz), 8.77-8.83(2H,m), 9.41(1H,s), 10.20(1H,s), 10.91(1H,s). FAB-MS: 488(M+H) <sup>+</sup>
190	 3(HCl)	NMR: $\delta$ 0.97(3H,t,J=7.1Hz), 2.66-3.14(2H,m), 4.48(2H,s), 4.62(2H,s), 7.37-7.43(2H,m), 7.46-7.58(4H,m), 8.04(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 8.09-8.20(2H,m), 8.38(2H,s), 8.76-8.85(2H,m), 8.97(2H,d,J=5.9Hz), 9.43(1H,s), 10.87(1H,s), 11.47(1H,brs). FAB-MS: 479(M+H) <sup>+</sup>
191	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 0.88-1.03(2H,m), 1.04-1.22(2H,m), 1.23-1.36(2H,m), 1.44-1.48(2H,m), 1.62-1.71(1H,m), 1.78-1.95(2H,m), 2.01-2.10(1H,m), 2.35(3H,s), 2.66-2.98(5H,m), 4.34-4.42(1H,m), 4.49-4.57(1H,m), 7.38(2H,d,J=8.3Hz), 7.42-7.47(2H,m), 7.47-7.58(4H,m), 7.60-7.68(3H,m), 8.04-8.17(3H,m), 8.75(1H,s), 8.81(1H,s), 9.41(1H,s), 10.09(1H,brs), 10.96(1H,s). FAB-MS: 653(M+H) <sup>+</sup>
192	 OH	NMR: $\delta$ 0.82-0.92(6H,m), 2.50(2H,t,J=5.2Hz), 2.82-2.92(1H,m), 3.40(2H,t,J=5.2Hz), 3.61(0.2H,s), 3.66(1.8H,s), 4.08-4.16(1H,m), 7.25-7.35(3H,m), 7.36-7.48(3H,m), 7.82-7.88(1H,m), 7.89-7.96(2H,m), 8.20-8.25(1H,m), 8.47(1H,s), 8.68(1H,brs), 9.00(1H,s). FAB-MS: 446(M+H) <sup>+</sup>
193	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 0.99(9H,s), 1.42(3H,d,J=6.9Hz), 2.51-2.69(2H,m), 3.00(2H,s), 3.03(3H,s), 6.94(1H,d,J=8.8Hz), 7.26(1H,dd,J=8.3,2.4Hz), 7.29-7.39(3H,m), 7.40-7.53(3H,m), 7.57(1H,d,J=2.4Hz), 7.90(1H,brs), 8.28(1H,s), 10.24(1H,s), 10.72. FAB-MS: 502(M+H) <sup>+</sup>
194	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 1.12-1.15(3H,m), 1.22(6H,d,J=5.8Hz), 1.42(3H,d,J=6.9Hz), 2.85-3.30(4H,m), 3.40-4.00(4H,m), 4.63(1H,q,J=6.6Hz), 6.95(1H,d,J=8.8Hz), 7.30(1H,d,J=8.8Hz), 7.40-7.54(6H,m), 7.60(1H,s), 7.96(1H,d,J=8.3Hz), 8.26(1H,brs), 10.31(1H,s), 10.75(1H,s). FAB-MS: 513(M+H) <sup>+</sup>
195	 2(HCl)	NMR: $\delta$ 0.67-0.85(6H,m), 1.30-1.55(3.5H,m), 1.57-2.08(6.5H,m), 2.60-2.77(2H,m), 2.82-3.14(3H,m), 3.33-3.65(5H,m), 4.42-4.53(0.5H,m), 4.58-4.68(1.5H,m), 6.95(1H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.65(7.3H,m), 7.65-7.75(0.7H,m), 7.87-8.20(1.3H,m), 8.75(0.7H,s), 10.00(0.3H,brs), 10.26-10.50(1.2H,m), 10.75(1H,s), 10.93(0.5H,s). FAB-MS: 555(M+H) <sup>+</sup>
196	 (CO <sub>2</sub> H) <sub>2</sub>	NMR: $\delta$ 0.77(6H,d,J=6.3Hz), 1.42(3H,d,J=6.9Hz), 1.43-1.51(2H,m), 1.60-1.70(1H,m), 2.00-2.17(2H,m), 2.31-2.50(2H,m), 3.36(2H,t,J=6.3Hz), 3.00-4.10(3H,m), 4.63(1H,q,J=6.8Hz), 6.93(1H,d,J=8.8Hz), 7.24(1H,d,J=8.8,2.4Hz), 7.32-7.50(6H,m), 7.58(1H,d,J=2.5Hz), 7.90(1H,d,J=8.3Hz), 8.19(1H,s), 10.26(1H,s), 10.71(1H,s). FAB-MS: 502(M+H) <sup>+</sup>

(表 3 7)



Ex	A-	DATA	Ex	A-	DATA	Ex	A-	DATA
197		H:2.63 FP:582	205		H:1.92 FP:481	213		H:2.60 FP:548
198		H:1.93 FP:458	206		H:1.94 FP:460	214		H:2.58 FP:575
199		H:2.28 FP:529	207		H:2.15 FP:474	215		H:2.86 FP:534
200		H:2.18 FP:460	208		H:2.07 FP:474	216		H:2.15 FP:505
201		H:2.28 FP:496	209		H:2.90 FP:480	217		H:2.15 FP:514
202		H:2.02 FP:505	210		H:2.06 FP:587	218		H:2.61 FP:641
203		H:2.26 FP:525	211		H:2.60 FP:562	219		H:2.32 FP:547
204		H:2.16 FP:528	212		H:2.52 FP:553	220		H:2.14 FP:482

(表 3 8)

221		H:2.26 FP:498	225		H:2.44 FP:493	229		H:2.97 FP:502
222		H:3.23 FP:482	226		H:2.38 FP:504	230		H:2.72 FP:570
223		H:2.26 FP:460	227		H:2.25 FP:554	231		H:2.88 FP:578
224		H:2.39 FP:524	228		H:2.27 FP:536	232		H:2.55 FP:566

(表 3 9)

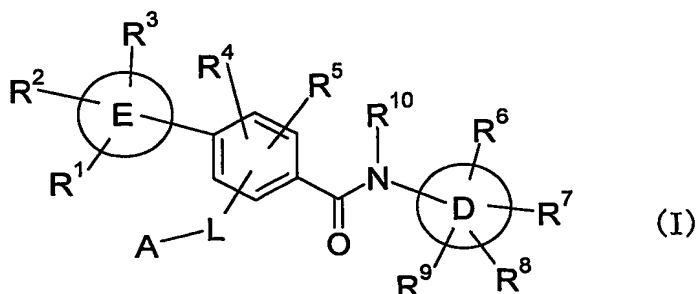
No	Structure	No	Structure
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

(表 40)

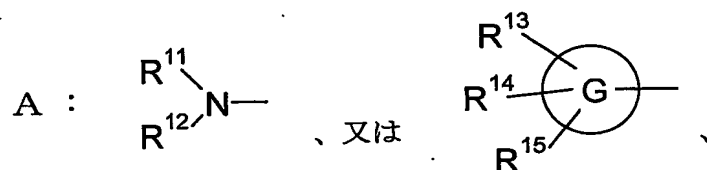
No	Structure	No	Structure
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	
31		41	
32		42	

## 請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) で示されるベンズアミド誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)



L : 低級アルキレン、

D環、及びE環 : 同一又は異なって、単環若しくは2環系炭化水素環、又はN、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数5～12の単環若しくは2環系ヘテロ芳香環、

G環 : N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環、

$R^1 \sim R^9$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル- $NH$ -低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル- $N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-S$ -低級アルキル、 $-SO$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-O$ -低級アルキル、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-NH-C(=O)-$ 低級アルキル、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-$ 低級アルキル、 $-NO_2$ 又は含窒素飽和ヘテロ環、

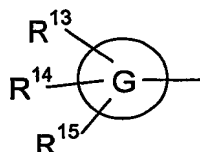
$R^{10}$  : 水素原子、又は低級アルキル、

$R^{11} \sim R^{15}$ : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-S$ -低級アルキル、 $-SO$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $=O$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -低級アルキル、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)-NH$ -アリール、 $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、 $-NH-C(=O)$ -アリール、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル)- $SO_2$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $NH-SO_2$ -アリール、 $-C(=O)-O$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $OH$ 、 $-$ 低級アルキレン- $C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-$ 低級アルキレン- $C(=O)-NH_2$ 、 $-$ 低級アルキレン- $C(=O)-OH$ 、 $-$ 低級アルキレン- $O$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $S$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $O-C(=O)$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $NH$ -低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-$ 低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、 $-(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、 $-O-(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、 $-$ 低級アルキレン- $(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、 $-C(=O)-(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、 $-$ 低級アルキレン- $N$ (低級アルキル)- $(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、又は $-C(=O)-NH-(N, S \text{ 及び } O \text{ からなる群より選択される } 1 \text{ 種又は } 2 \text{ 種以上のヘテロ原子を } 1 \sim 4 \text{ 個含有する環員数 } 4 \sim 12 \text{ の単環若しくは } 2 \text{ 環系ヘテロ環})$ 、

ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級

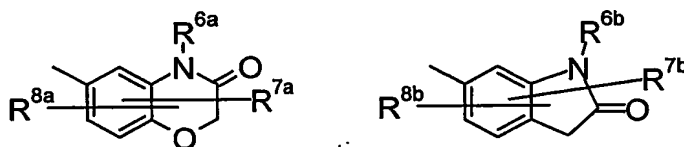
アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。)

2. 前記式 (I) 中の E で表される環がベンゼン又はチオフェン環である請求の範囲第 1 項記載の化合物。
3. 前記式 (I) 中の A で表される基が下記式である請求の範囲第 2 項記載の化合物。



(上記式中、G 環及び R<sup>13</sup> ~ R<sup>15</sup> は前記式 (I) と同様の意味を有する。)

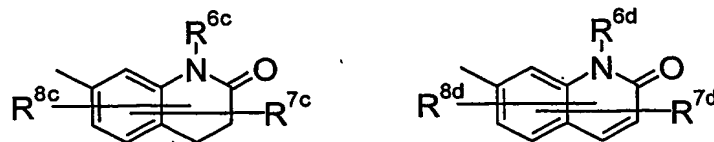
4. 前記式 (I) 中の G で表される環が含窒素飽和ヘテロ環であって、環窒素原子が L と結合する請求の範囲第 3 項記載の化合物。
5. 前記式 (I) 中の G で表される環がモルホリン、ピペリジン及びピロリジンから選択される環であって、当該環基の環窒素原子が L と結合する請求の範囲第 3 項記載の化合物。
6. 前記式 (I) 中の D で表される環がベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロ-2*H*-1, 4-ベンゾキサジン、ジヒドロキノリン及びジヒドロイソキノリンから選択される環である請求の範囲第 3 項記載の化合物。
7. 前記式 (I) 中の D で表される環とそれに結合する R<sup>6</sup> ~ R<sup>9</sup> で表される基が、一緒になって下記式から選択される基である請求の範囲第 3 項記載の化合物。



(上記式中の記号は、以下の意味を有する。)

- R<sup>6a</sup> 及び R<sup>6b</sup> : 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、
- R<sup>7a</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>7b</sup> 及び R<sup>8b</sup> : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)
8. 前記式 (I) 中の D で表される環とそれに結合する R<sup>6</sup> ~ R<sup>9</sup> で表される基が、

一緒になって下記式から選択される基である請求の範囲第3項記載の化合物。

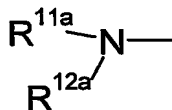


(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

$R^{6c}$  及び  $R^{6d}$  : 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

$R^{7c}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{7d}$  及び  $R^{8d}$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

9. 前記式 (I) 中の A で表される基が下記式である請求の範囲第2項記載の化合物。



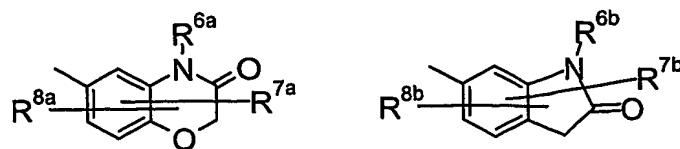
(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

$R^{11a}$  及び  $R^{12a}$  : 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、 $-O$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -低級アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)-アリール$ 、 $-C(=O)-NH$ -アリール、 $-NH-C(=O)$ -低級アルキル、 $-NH-C(=O)$ -アリール、 $-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル)- $SO_2$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-NH-SO_2$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-NH-SO_2$ -アリール、 $-C(=O)-O$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-OH$ 、 $-低級アルキレン-C(=O)-NH$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-C(=O)-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-低級アルキレン-C(=O)-NH_2$ 、 $-低級アルキレン-C(=O)-OH$ 、 $-低級アルキレン-O$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-S$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-O-C(=O)$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-NH$ -低級アルキル、 $-低級アルキレン-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-低級アルキレン$ -アリール、シクロアルキル、アリール、

-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-O-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-C(=O)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、-低級アルキレン-N(低級アルキル)-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、又は-C(=O)-NH-(N、S及びOからなる群より選択される1種又は2種以上のヘテロ原子を1～4個含有する環員数4～12の単環若しくは2環系ヘテロ環)、

ここに、前記単環若しくは2環系ヘテロ環はそれぞれハロゲン原子、低級アルキル、-O-低級アルキル又は-OHで置換されていてもよい。) )

10.  $R^{11a}$ が低級アルキルであり、 $R^{12a}$ が-低級アルキレン-O-低級アルキル、-低級アルキレン-S-低級アルキル、-低級アルキレン-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-C(=O)-NH-低級アルキル、-低級アルキレン-C(=O)-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、-低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、アリール、-(単環若しくは2環系ヘテロ環)及び-低級アルキレン-(単環若しくは2環系ヘテロ環)から選択される基である請求の範囲第9項記載の化合物。
11. 前記式(I)中のDで表される環がベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン、ジヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリンから選択される環である請求の範囲第9項記載の化合物。
12. 前記式(I)中のDで表される環とそれに結合する $R^6 \sim R^9$ で表される基が、一緒になって下記式から選択される基である請求の範囲第9項記載の化合物。

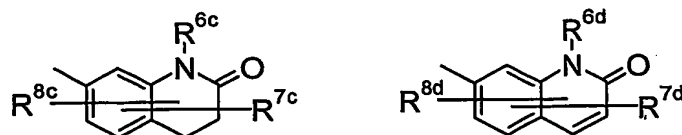


(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

$R^{6a}$  及び  $R^{6b}$  : 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

$R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$  及び  $R^{8b}$  : 同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

13. 前記式 (I) 中の D で表される環とそれに結合する  $R^6 \sim R^9$  で表される基が、一緒になって下記式から選択される基である請求の範囲第9項記載の化合物。



(上記式中の記号は、以下の意味を有する。

$R^{6c}$  及び  $R^{6d}$  : 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル、

$R^{7c}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{7d}$  及び  $R^{8d}$  : 水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル又はハロゲン置換低級アルキル。)

14. 前記式 (I) で示されるベンズアミド誘導体が、*N*-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル-2-{[シクロヘキシル(イソプロピル)アミノ]メチル}ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(1-メチル-2-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(3,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-{[エチル(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-*N*-(2-メチル-3-オキシ-3,4-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(1-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(3-メチル-

2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-7-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 *H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-{[エチル(テトラヒドロ-2 *H*-ピラン-4-イル)アミノ]メチル}-*N*-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N*-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-3-(ピペリジン-1-イルメチル)-4-(2-チエニル)ベンズアミド、2-{[エチル(テトラヒドロ-2 *H*-チオピラン-4-イル)アミノ]メチル}-*N*-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、2-{[イソブチル(2-ピペリジン-1-イルエチル)アミノ]メチル}-*N*-(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 *H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミド、*N, N*-ジエチル-4-[(4-{[(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル)アミノ]カルボニル}ビフェニル-2-イル)メチル]モルホリン-3-カルボキサミド、及び2-[(4-メチル-1, 3'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-*N*-(2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 *H*-1, 4-ベンゾキサジン-6-イル)ビフェニル-4-カルボキサミドからなる群から選ばれる少なくとも一種の化合物である請求の範囲第1項記載の化合物及びその塩。

15. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるベンズアミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
16. VR1活性化抑制剤である請求の範囲第15項記載の組成物。
17. 疼痛の予防又は治療剤である請求の範囲第15項記載の組成物。
18. 疼痛の予防又は治療剤製造のための請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるベンズアミド誘導体又はその塩の使用。
19. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるベンズアミド誘導体又はその塩の有効量を、哺乳動物に投与することからなる疼痛の予防又は治療法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008479

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/40, C07D215/38, 217/22, 263/58, 265/36, 277/68, 295/14, 417/12, A61K31/167, 31/428, 31/4453, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/538, A61K31/55, A61P1/04, 11/00, 11/06,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/40, C07D215/38, 217/22, 263/58, 265/36, 277/68, 295/14, 417/12, A61K31/167, 31/428, 31/4453, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/538, A61K31/55, A61P1/04, 11/00, 11/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/55848 A2 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT), 10 July, 2003 (10.07.03), Claims; examples & JP 2003-192659 A & JP 2003-192660 A	1-17
A	WO 03/68749 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 21 August, 2003 (21.08.03), Claims; examples (Family: none)	1-17
A	WO 02/8221 A2 (NEUROGEN CORP.), 31 January, 2002 (31.01.02), Claims; examples & EP 1301484 A1	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 August, 2004 (17.08.04)

Date of mailing of the international search report  
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008479

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-55209 A (Bayer AG.), 26 February, 2003 (26.02.03), Claims; examples & WO 03/14064 A1	1-17
A	JP 2002-3370 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 January, 2002 (09.01.02), Claims; examples & WO 01/21577 A2                      & EP 1218336 A1	1-17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/008479

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18 and 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
That part of claim 18 which relates to a use for the prevention of pains and claim 19 are a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. They hence relate to a subject matter for which this International (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/008479

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 13/10, 17/04, 25/06, 29/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 13/10, 17/04, 25/06, 29/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make a search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/40, C07D215/38, 217/22, 263/58, 265/36, 277/68, 295/14, 417/12, A61K31/167, 31/428, 31/4453, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/538, A61K31/55, A61P1/04, 11/00, 11/06, 13/10, 17/04, 25/06, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/40, C07D215/38, 217/22, 263/58, 265/36, 277/68, 295/14, 417/12, A61K31/167, 31/428, 31/4453, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/538, A61K31/55, A61P1/04, 11/00, 11/06, 13/10, 17/04, 25/06, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/55848 A2 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2003. 07. 10, Claims, Examples & JP 2003-192659 A & JP 2003-192660 A	1-17
A	WO 03/68749 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2003. 08. 21, Claims, Examples (Family None)	1-17
A	WO 02/8221 A2 (NEUROGEN CORPORATION) 2002. 01. 31, Claims, Examples & EP 1301484 A1	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 2004

国際調査報告の発送日 07. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 千弥子

4H

9356

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2003-55209 A(バイエル アクチェンゲゼルシャフト)2003. 02. 26, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 03/14064 A1	1-17
A	JP 2002-3370 A(武田薬品工業株式会社)2002. 01. 09, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 01/21577 A2 & EP 1218336 A1	1-17

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲18のうち疼痛の予防のための使用に係る部分、及び、請求の範囲19は、手術又は治療による人体または動物の体の処置方法であるから、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。